

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
par
M. Pierre-Antoine GELOT

Présentée et soutenue publiquement le 21 Mars 2012

ÉTUDE DE *VALERIANA OFFICINALIS*
ET
ACTUALISATION DES CONNAISSANCES

Président : M. Yves-François POUCHUS, Professeur de Botanique et
Cryptogamie

Membres du jury : Mme Claire SALLENAVE-NAMONT, Maître de conférences en
Botanique et Cryptogamie

M. Antoine HACHET, Pharmacien

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 11

1 GENERALITES 12

1.1	HISTORIQUE	13
1.1.1	ETYMOLOGIE	13
1.1.2	LES USAGES DE LA VALERIANE AU FIL DES SIECLES	13
1.1.3	LANGAGE DE FLEURS	17
1.2	CULTURE DE LA PLANTE	18
1.2.1	CLIMAT	18
1.2.2	DISTRIBUTION GEOGRAPHIQUE	18
1.2.3	LIEU DE PRODUCTION	19
1.2.4	SOL	19
1.2.5	IRRIGATION ET NUTRITION	21
1.2.6	MODE DE CULTURE	21
1.2.6.1	Semis	21
1.2.6.2	Division de plants	22
1.2.6.3	Transplantation	22
1.2.7	FLORAISON	23
1.2.8	PHYTOPATHOLOGIE	23
1.2.9	RECOLTE	24
1.2.10	SECHAGE	26
1.2.11	L'AMELIORATION DES ESPECES	27
1.2.12	LES CONSEQUENCES DE LA PRODUCTION DE VALERIANE SUR LA SANTE DE L'AGRICULTEUR	28
1.2.12.1	Les effets sur la santé de l'exposition à la poussière de valériane	28

1.2.12.2 Les risques liés aux micro-organismes aéroportés pendant le processus de lavage et de séchage de la racine de valériane	29
1.2.13 CULTURE IN VITRO	30

2 ETUDE BOTANIQUE **32**

2.1 CLASSIFICATION BOTANIQUE	33
2.1.1 CLASSIFICATION CLASSIQUE	33
2.1.2 CLASSIFICATION APG	33
2.1.3 EVOLUTION DE L'ORDRE DES DIPSACALES	34
2.1.4 QUELQUES DENOMINATIONS EUROPEENNES	38
2.2 DESCRIPTION BOTANIQUE	39
2.2.1 LA TIGE	40
2.2.2 LES FEUILLES	41
2.2.3 LES FLEURS	42
2.2.4 LES FRUITS ET GRAINES	46
2.2.5 LA RACINE	47
2.3 ETUDE DE LA DROGUE	49
2.3.1 COUPE TRANSVERSALE DE RACINE AU MICROSCOPE	50
2.3.2 COUPE TRANSVERSALE DE RHIZOME AU MICROSCOPE	52
2.4 ETUDE DE LA POUDRE	53

3 ETUDE CHIMIQUE **54**

3.1 L'HUILE ESSENTIELLE	55
3.1.1 COMPOSITION DE L'HUILE ESSENTIELLE	55
3.1.1.1 Les carbures monoterpéniques	56
3.1.1.2 Les carbures sesquiterpéniques	57
3.1.1.3 Les esters	58
3.1.1.4 Les cétones	59
3.1.1.5 Les aldéhydes	59
3.1.1.6 Les éthers	60
3.1.1.7 Les alcools	60

3.1.1.8	Les acides	61
3.1.2	LES DIFFERENTS SQUELETTES SESQUITERPENIQUES	62
3.1.2.1	Un noyau kessane	62
3.1.2.2	Un noyau valéréal	62
3.1.2.3	Un noyau valéranone	62
3.1.3	LES TROIS TYPES D'HUILE ESSENTIELLE	63
3.1.3.1	Type A	63
3.1.3.2	Type B	63
3.1.3.3	Type C	63
3.1.3.4	Interpétations	64
3.1.4	L'ANALYSE DE L'HUILE ESSENTIELLE	65
3.1.4.1	L'hydrodistillation	66
3.1.4.2	L'extraction par fluide supercritique	66
3.1.4.3	Analyse des résultats	67
3.1.5	CARACTERISATION DE <i>VALERIANA OFFICINALIS</i>	68
3.2	LES VALEPOTRIATES	70
3.2.1	GENERALITES	70
3.2.2	FORMULES CHIMIQUES ET MODULATIONS	71
3.2.2.1	Les résidus acides estérifiant les fonctions alcool	72
3.2.2.2	Les Diènes	74
3.2.2.3	Les Monoènes	75
3.2.2.4	Les Hydrines	76
3.2.2.5	Valéchlorine	77
3.2.2.6	Les Désoxy Monoènes	77
3.2.2.7	Les Valépotriates Glycosylés	78
3.2.3	LA DEGRADATION DES VALEPOTRIATES	79
3.2.4	ANALYSE QUALITATIVE	80
3.2.5	ANALYSE QUANTITATIVE	82
3.3	LES ALCALOÏDES	84
3.4	LES LIGNANES	86
3.5	AUTRES CONSTITUANTS	88
3.6	IDENTIFICATION ET ESSAIS PHYSICO-CHIMIQUES	90
3.6.1	IDENTIFICATION	90
3.6.2	ESSAI	90

3.6.2.1	Chromatographie	90
3.6.2.2	Analyse du chromatogramme	91
3.6.2.3	Matière Extractible	92
3.6.2.4	Cendres sulfuriques	92
3.6.2.5	Cendres insolubles dans l'acide chlorhydrique	92
3.6.2.6	Matières organiques étrangères	92

4 ACTIVITES ET USAGES DE LA VALERIANE **93**

4.1	PHARMACOLOGIE	94
4.1.1	INTERACTIONS AVEC LES RECEPTEURS DE LA SEROTONINE	94
4.1.2	INTERACTIONS AVEC LES RECEPTEURS DU GLUTAMATE	95
4.1.3	INTERACTIONS AVEC LES RECEPTEURS DE L'ADENOSINE	96
4.1.4	INTERACTIONS AVEC LES RECEPTEURS DU GABA	99
4.2	LES ESSAIS CLINIQUES	102
4.2.1	GENERALITES ET PROBLEMATIQUES DES ESSAIS CLINIQUES	102
4.2.1.1	Problèmes liés aux études cliniques elles-mêmes	102
4.2.1.2	Problèmes liés à l'évaluation des troubles du sommeil	103
4.2.1.3	Problèmes liés à la plante	103
4.2.2	QUELQUES NOTIONS SUR LE SOMMEIL ET L'INSOMNIE	104
4.2.2.1	Le sommeil	104
4.2.2.2	L'insomnie	105
4.2.3	ÉTUDE DE LA VALERIANE	108
4.2.3.1	Essais cliniques en revue	108
4.2.3.2	Etude détaillée Taibi <i>et al</i> , 2009	110
4.2.3.3	Etude complémentaire Barton <i>et al</i> , 2011	114
4.2.4	ÉTUDE DE LA VALERIANE ASSOCIEE AU HOUBLON	115
4.2.4.1	Choix du houblon comme plante complémentaire	115
4.2.4.2	Etude détaillée Koetter <i>et al</i> , 2007	115
4.2.4.3	Étude complémentaire de la valériane associée au houblon : Morin <i>et al</i> , 2007	119
4.2.5	EN RESUME	120
4.3	L'UTILISATION DE LA VALERIANE	122
4.3.1	LES UTILISATIONS ACTUELLES	122
4.3.2	POSOLOGIE	123

4.3.3	LES SPECIALITES DISPONIBLES	124
4.3.3.1	Valériane seule	124
4.3.3.2	Valériane en association avec d'autres plantes à visée calmantes et sédatives	125
4.3.4	PROFIL DE SURETE	131
4.3.4.1	Effets secondaires	131
4.3.4.2	Interactions Médicamenteuses	131
4.3.4.3	La toxicité	131
4.3.4.4	Précautions d'utilisation	134
4.3.4.5	Contre-Indications	134
4.3.4.6	Tests de pureté	134

CONCLUSION

136

ANNEXE

137

BIBLIOGRAPHIE

146

DOCUMENTS ELECTRONIQUES

154

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Distribution géographique mondiale (Angiosperm Phylogeny Website)	19
Figure 2 : Plans de valériane en pleine terre (Guide de production de la filière des plantes médicinales du Québec, 2009)	20
Figure 3 : Jeunes plants de valériane (Guide de production sous régie biologique de la filière des plantes médicinales du Québec, 2009)	22
Figure 4 : Opération de rabattage de la plante (Guide de production sous régie biologique de la filière des plantes médicinales du Québec, 2009)	24
Figure 5 : <i>Valeriana officinalis</i> à l'état frais (Institut Européen des Substances Végétales)	25
Figure 6 : Maximum de probabilité de l'arbre phylogénétique de l'ordre des Dipsacales basée sur l'analyse de la séquence des noyaux et des chloroplastes (Jacobs <i>et al</i> , 2010)	36
Figure 7 : Maximum de probabilité de l'arbre topologique lors de l'analyse des données nucléaires et chloroplastiques des <i>Valerianaceae</i> . (Bell et Donoghue, 2005)	37
Figure 8 : Planche botanique de <i>Valeriana officinalis</i> (www.herbfactory.at)	39
Figure 9 : Tige de <i>Valeriana officinalis</i> (Malleotus)	40
Figure 10 : Tige de <i>Valeriana officinalis</i> (Kamenicek, 2008)	40
Figure 12 : Tige et Feuille de <i>Valeriana officinalis</i> (Kamenicek, 2009)	41
Figure 11 : Feuilles de <i>Valeriana officinalis</i> (Kamenicek, 2009)	43
Figure 13 : Photo de fleurs de <i>Valeriana officinalis</i> (Jiri Kamenicek, 2009)	42
Figure 14 : Dessin de fleurs de <i>Valeriana officinalis</i> (Benson John Lossing, 1891)	43
Figure 15 : Coupe transversale d'une fleur de <i>Valeriana officinalis</i> (Benson John Lossing, 1891)	43
Figure 16 : Fleur de <i>Valeriana officinalis</i> légendée (Benson John Lossing, 1891)	44
Figure 17 : Diagramme floral de <i>Valeriana officinalis</i> (Géhu-Franck <i>et al</i> , 1993)	45
Figure 19 : Fruit de <i>Valeriana officinalis</i> (Jiri Kamenicek, 2008)	46
Figure 18 : Fruit de <i>Valeriana officinalis</i> (Benson John Lossing, 1891)	48
Figure 20 : Photomicrographie d'une racine de <i>Valeriana officinalis</i> (Braemer, 1900)	47
Figure 21 : Organes souterrains séchés de <i>Valeriana officinalis</i> (Botano Online Store)	48
Figure 22 : Racine de <i>Valeriana officinalis</i> sous forme de drogue séchée (Sibeud)	49
Figure 23 : Coupe transversale centrale de racine de Valériane (Braemer, 1900)	50
Figure 24 : Coupe transversale périphérique de racine de Valériane (Braemer, 1900)	50
Figure 25 : Chromatogramme HPLC de <i>Centranthus ruber</i> (Bos <i>et al</i> , 2002)	69
Figure 26 : Chromatogramme HPLC de <i>Valeriana officinalis</i> (Bos <i>et al</i> , 2002)	69

Figure 27 : Analyse chromatographique sur couche mince de différentes espèces et présentations de valériane, ainsi que plusieurs composants. (Riquett, 2007)	81
Figure 28 Chromatographie HPLC /UV à 200 et à 256 nm d'une mixture de valépotriates	83
Figure 29 : Récepteur GABA _A (Davies, Ph.D.)	101
Figure 30 : Enregistrement du sommeil chez un insomniaque pour confirmer les critères d'inclusion (a et b) et le résultat après 4 semaines de traitement (c) (Koetter <i>et al</i> , 2007)	117
Figure 31 : Arkogélules Valériane®	126
Figure 32 : Élusanes Valériane®	126
Figure 33 : Euphytose®	127
Figure 34 : Spasmine®	128
Figure 35 : Tranquital®	128
Figure 36 : Médiflor N°14®	129
Figure 37 : Lehning L72®	129
Figure 38 : Calmotisan®	131
Figure 39 : Somnidoron®	132

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Autres composants de la famille des carbures monoterpéniques	56
Tableau 2 : Autres composants de la famille des carbures sesquiterpéniques	57
Tableau 3 : Principaux composés dérivés des acides acétique et isovalérique	58
Tableau 4 : Les trois types d'huile essentielle selon leur composition	64
Tableau 5 : Proportion de 3 principes actifs de <i>Valeriana officinalis</i> obtenus par 2 différentes méthodes d'extraction	67
Tableau 6 : Légende des chromatogrammes HPLC	69
Tableau 7 : Récapitulatif des différents résidus acides servant à estérifier les fonctions alcools présentes sur la structure de base des valépotriates	72
Tableau 8 : Liste des groupements chimiques intervenant dans la pharmacomodulation des Diènes et le nom des molécules finales obtenues	74
Tableau 9 : Liste des groupements chimiques intervenant dans la pharmacomodulation des Monoènes et le nom des molécules finales obtenues	75
Tableau 10 : Liste des groupements chimiques intervenant dans la pharmacomodulation des Hydrines et le nom des molécules finales obtenues	76
Tableau 11 : Liste des groupements chimiques intervenant dans la pharmacomodulation des Valéchlorine et le nom des molécules finales obtenues	77
Tableau 12 : Liste des groupements chimiques intervenant dans la pharmacomodulation des Désoxy Monoènes et le nom des molécules finales obtenues	77
Tableau 13 : Liste des groupements chimiques intervenant dans la pharmacomodulation des valépotriates glycosylés et le nom des molécules finales obtenues	78
Tableau 14 : Liste des groupements chimiques intervenant dans la pharmacomodulation des valépotriates glycosylés à groupe époxy et le nom des molécules finales obtenues	78
Tableau 15 : Liste des groupements chimiques intervenant dans la pharmacomodulation des baldrinals et le nom des molécules finales obtenues	79
Tableau 16 : Légende des dépôts effectués sur la chromatographie sur couche mince	81
Tableau 17 : Liste des groupements chimiques intervenant dans la pharmacomodulation des lignanes et le nom des molécules finales obtenues	87
Tableau 18 : Liste d'études cliniques de la Valériane et leurs résultats (Taibi <i>et al</i> , 2007) (Taibi <i>et al</i> , 2009)	109
Tableau 19 : Composition de l'Euphytose®	125
Tableau 20 : Composition de Spasmine®	126

Tableau 21 : Composition de Tranquital®	126
Tableau 22 : Composition de Médiflor N°14®	127
Tableau 23 : Composition de Lehning L72®	128
Tableau 24 : Composition de Biocard®	129
Tableau 25 : Composition de Calmotisan®	129
Tableau 26 : Composition de Somnidoron®	130

INTRODUCTION

Avec une prévalence de quasiment 30 % de la population dont une majorité de personnes âgées et de femmes, les troubles du sommeil sont un réel problème de santé publique. Ils peuvent engendrer des répercussions diurnes notables, mais peuvent également être une manifestation de pathologies sous-jacentes parfois graves.

Leur prise en charge est donc importante, expliquant la forte consommation de substances dites hypnotiques. La consommation de benzodiazépines hypnotiques et apparentées est en effet en progression significative ces vingt dernières années, avec toutefois actuellement une légère stabilisation à un niveau qui reste élevé.

La consommation de ces substances n'étant pas dénuée d'effets secondaires, qui s'accroissent d'ailleurs chez la personne âgée avec notamment la suspicion d'une corrélation entre consommation de benzodiazépines et démence, on assiste à une remise au goût du jour des substances naturelles appelées substances alternatives.

La valériane s'inscrit très bien dans cet engouement en tant que chef de file des substances dites sédatives en phytothérapie. Après avoir étudié la plante et sa composition chimique, nous vérifierons par le biais d'études cliniques si la valériane est réellement efficace dans le traitement des troubles du sommeil et si elle peut se substituer aux traitements chimiques actuels.

(AFSSaPS, 2012)

1 GENERALITES

1.1 Historique

1.1.1 Etymologie

L'origine du terme valériane reste assez flou et plusieurs étymologies coexistent. Le nom valériane pourrait venir :

- du terme latin *valere*, signifiant santé ou bien portant (American Herbal Pharmacopoeia, 1999)
- du terme *valeria*, province romaine de la Pannonie où la plante était très répandue correspondant actuellement à l'emplacement de la Hongrie (Trésor de la Langue Française Informatisé)
- de Valerius, la première personne qui aurait pu utiliser la valériane en médecine. (Hobbs, 1993)

1.1.2 Les usages de la valériane au fil des siècles

L'usage de la valériane en thérapeutique n'est pas récent et remonte à l'Antiquité.

Hippocrate, au V^{ème} siècle avant JC, fut le premier savant grec connu pour ses écrits et ses travaux en médecine qui furent enseignés jusqu'au XVIII^{ème} siècle. Il utilisait une variété de valériane en médecine. (Hobbs, 1993)

Théophraste, disciple d'Aristote, fondateur de la botanique et auteur de l'ouvrage « Recherches sur les plantes », révélait déjà la valériane comme plante odoriférante et son usage comme parfum. (Hobbs, 1993)

Dioscoride, médecin militaire de l'armée de Néron et botaniste grec du I^{er} siècle après JC, répertorie dans son ouvrage « *De materia medica* » 1600 espèces végétales, minérales et animales en décrivant notamment leurs utilisations. Il mentionna plusieurs espèces de la famille des valérianacées. Cet ouvrage fit référence jusqu'au Moyen-Âge. (Hobbs, 1993)

Galien, médecin grec du II^{ème} siècle après JC et un des pères de la pharmacie, a été probablement le premier à faire allusion aux propriétés sédatives de la valériane. (Houghton, 1996)

La médecine s'est ensuite appuyée sur ses nombreux écrits jusqu'au XVI^{ème} où l'effet sédatif a été officiellement reconnu. Ces médecins botanistes et auteurs grecs ont eu avec leurs ouvrages de référence une influence durable de l'Antiquité jusqu'au Moyen-Âge. Peu d'avancées ont été réalisées durant cette période longue de douze siècles.

L'âge d'or de l'herboristerie débuta à partir du XV^{ème} siècle, lorsque des auteurs tels que Matthioli, Dodoens, Turner, Gerard, et Parkinson préconisaient l'usage de la valériane comme une plante anti-ballonnement, régulatrice de menstruation, diurétique et traitant l'asthme et la toux. (Hobbs, 1993)

Ce ne fut qu'à partir de la fin du XVI^{ème} siècle que la valériane a été reconnue comme remède des troubles nerveux. En 1592, le botaniste italien Fabius Columna l'utilisa d'ailleurs pour soigner sa propre épilepsie en s'appuyant sur les écrits de Dioscoride ; malgré tout, il souffrira d'une rechute de sa maladie. Jusqu'au début du XIX^{ème} siècle, la

valériane était considérée comme la substance la plus à même de traiter ce désordre nerveux. La plante était également utilisée dans l'épilepsie juvénile lorsque la cause était nerveuse ou confirmée par la présence de vers dans l'intestin. (Hobbs, 1993) (Alibert, 1814) (Eadie, 2004) (Nothnagel, 1889)

Au XVII^{ème} siècle, la pharmacopée de Londres a été le premier recueil officiel de médicaments à répertorier la valériane. Elle fut ensuite inscrite à la Pharmacopée de la plupart des pays européens, mais également du Brésil, de la Russie, de l'Inde, du Japon. (Houghton, 1996)

Au XIX^{ème} siècle, les principales indications restent le traitement de certaines pathologies nerveuses :

- Epilepsie
- Chorée
- Hystérie
- Tics convulsifs
- Palpitations cardiaques
- Insomnie

(Houghton, 1996)

On emploie également la valériane dans :

- les névroses traumatiques
- les névralgies telles que l'hémicrânie et les névralgies sciatiques
- les troubles de la menstruation dont les maux de tête
- les troubles au moment de la grossesse
- les bourdonnements d'oreilles
- la polyurie nerveuse
- le diabète insipide.

(Durand, 1921) (Nigoul, 1908)

L'utilisation de la valériane dans certaines indications était plutôt empirique, cependant pour une majorité de troubles, on reconnaît les actions calmante et anti-spasmodique encore reconnues à ce jour, et plus on avance dans le temps, plus les indications se resserrent.

En 1998, la monographie de la valériane a été acceptée par la convention de la pharmacopée des Etats-Unis pour l'inclure dans le Formulaire National. Son utilisation répandue y continue comme sédatif et antispasmodique. (American Herbal Pharmacopeia, 1999)

Concernant les usages cosmétiques et topiques de la valériane, celle-ci a été utilisée en parfumerie, et ce depuis l'Antiquité. On retrouve la valériane en bain calmant ou dans les bains de vapeur, en décoction pour une solution lavante pour le visage. Au niveau capillaire, les extraits alcooliques de valériane pour l'élimination des pellicules ont été

reportés. Ils peuvent être aussi utilisés sur une peau acnéique, des boutons, des blessures. (Houghton, 1996)

1.1.3 Langage de fleurs

Cela signifie un mérite dissimulé - "quoique modeste, j'aspire à vous aimer" ; alors que la valériane grecque signifierait plutôt une rupture. (Houghton, 1996)

1.2 Culture de la plante

1.2.1 Climat

La valériane est une plante rustique ne nécessitant pas une culture exigeante. Elle peut s'épanouir en milieu sec ou humide, chaud ou froid, si l'apport en nutriments azotés et en eau est suffisant. C'est une plante très bien acclimatée aux milieux alpins. Les sites ensoleillés sont fortement recommandés. (Crop and Food Research, 2001)

1.2.2 Distribution géographique

Les *Valerianaceae* regroupent environ 350 espèces distribuées sur tout le globe, à l'exception de l'Australie et d'une grande partie de l'Afrique. Elles sont situées majoritairement dans l'hémisphère nord et se retrouvent assez souvent dans des zones en altitude avec de nombreuses espèces en région alpine. (Angiosperm Phylogeny Website)

En France, cette herbe vivace est assez commune, sauf dans les plaines, et se trouve surtout dans les prés et fossés, souvent sur sol calcaire, à une altitude maximum de 2400 mètres. On va la retrouver surtout dans des prairies humides, au bord de l'eau, dans des aulnaies, chênaies, coupes forestières.

(Blamey et Grey-Wilson, 2003) (Géhu-Franck *et al*, 1993)



Figure 1 : Distribution géographique mondiale (Angiosperm Phylogeny Website)

1.2.3 Lieu de production

1200 tonnes de racines sèches sont produites en Europe, sur une surface d'environ 400 hectares. En France, entre 50 et 80 hectares sont actuellement cultivés, dont les 2/3 en Anjou. (ITEIPMAI : Institut Technique Interprofessionnel des Plantes à Parfum, Médicinales et Aromatiques, 2009)

1.2.4 Sol

Elle se développe plutôt dans des sols frais voire humides, perméables, profonds et riches. Un sol sableux permet une récolte et surtout un lavage des racines plus aisés. Le pH doit être compris entre 6 et 7. La valériane est une plante vivace, ce qui signifie qu'elle reste en terre plusieurs années.

Le terrain doit se préparer 2 ans avant l'implantation en désherbant et en labourant la terre profondément. L'année suivante, il est judicieux d'ajouter au sol du fumier ou du compost.

On peut également enrichir le sol avec des engrais verts, ce qui consiste en la plantation d'espèces tels que le trèfle rouge, la vesce, l'avoine. Ces plantes de la famille des légumineuses permettent un apport conséquent en azote particulièrement intéressant pour la valériane, grande consommatrice d'éléments azotés. Ces engrais verts sont enfouis à 10 cm de profondeur en les associant avec du compost.

Les plants de valériane peuvent ensuite être introduits et resteront en place 2 à 3 ans.

Le travail du sol de la transplantation à la récolte consiste à désherber et à sarcler entre les rangs. Il est primordial de veiller à ne pas endommager le système racinaire de la plante qui s'étend surtout en surface. Dans le cadre d'une agriculture biologique, les opérations de désherbages devront être réalisées mécaniquement afin d'éviter l'apport de pesticides. Un bon contrôle des mauvaises herbes contribue à l'obtention de rendements intéressants.



Figure 2 : Plans de valériane en pleine terre (Guide de production de la filière des plantes médicinales du Québec, 2009)

1.2.5 Irrigation et nutrition

En l'absence d'irrigation, le sol devra avoir une bonne capacité de rétention d'eau. Cependant, la valériane aime l'humidité, il est donc essentiel de prévoir un apport suffisant en eau via l'irrigation lors de la période de croissance, en juin et juillet.

La Valériane requiert un sol fertile. En Allemagne, la norme de production est d'apporter 100 à 150 kg/ha d'azote, 100 kg/ha de phosphore et 200 kg/ha de potassium pendant la phase de préparation du sol. (Crop and Food Research, 2001)

1.2.6 Mode de culture

1.2.6.1 Semis

Le semis en serre s'effectue à la mi-mars dans un mélange contenant 60 % de compost de tourbe et de crevette, 30 % de vermiculite (substrat de culture formé par l'hydratation de certains minéraux basaltiques utilisé pour recouvrir la semence) et 10 % de sable. Les graines germent en 10 à 20 jours à une température comprise entre 16 et 23 °C.

Le semis en pépinière débute quelques semaines plus tard afin d'éviter le gel des plants. Les semis doivent être maintenus en permanence humides sans être détrempés.

On peut également faire des semis en pleine terre dans les champs, mais le taux de germination n'est que de 20 % et la culture est moins uniforme.

1.2.6.2 Division de plants

On peut également utiliser la méthode de la division des plants. 6 à 8 éclats peuvent être obtenus à partir d'un plant. Le feuillage est diminué, et l'éclat est replanté. Le plant sera mature 2 ans plus tard. Cette technique s'opère préférentiellement en automne où la récolte des racines se fait en même temps que la division. A grande échelle, cette méthode reste très peu utilisée.

1.2.6.3 Transplantation

Les plants des semis en pépinière seront ensuite transplantés en pleine terre vers la fin du mois d'aout. Chaque plant sera espacé de 30 à 40 cm et de 60 à 80 cm entre les rangs. La densité de plantation est d'environ 50 000 plants/ha. Cette densité permet notamment une aération suffisante entre les plants pour le développement du feuillage et donc, des racines. (Guide de production sous régie biologique de la filière des plantes médicinales du Québec, 2009)



Figure 3 : Jeunes plants de valériane (Guide de production sous régie biologique de la filière des plantes médicinales du Québec, 2009)

1.2.7 Floraison

La valériane fleurit de mai à août. La fleur fane ensuite rapidement et tombe avec ses fruits sur le sol. En culture, il est fréquent de couper la tige florale afin de ne pas épuiser la plante pour qu'elle puisse favoriser le développement de sa racine.

1.2.8 Phytopathologie

La valériane est une plante plutôt rustique qui est peu sensible aux ravageurs et aux maladies. Des contrôles réguliers au sein des champs permet d'apporter si besoin les traitements nécessaires.

Les racines sont très sensibles à la pourriture. La meilleure solution de lutte reste la prévention qui consiste à rabattre les plantes avant la floraison. La suppression des fleurs limitera ainsi ce risque. Toutefois cette opération devra être répétée plusieurs fois dans la saison.

Les hampes florales non coupées pourraient ainsi favoriser le développement d'une infection fongique à *Verticillium dahliae*. Ce flétrissement verticillien se traduit par un jaunissement graduel du feuillage et l'apparition de taches grises plus ou moins grosses sur les feuilles atteintes. Le champignon provoque ensuite la nécrose des feuilles voire de l'ensemble du plant.

1.2.9 Récolte

La récolte des racines de valériane s'effectue en automne à partir de la deuxième année de vie. Le mois de septembre n'a pas été choisi au hasard, il est le fruit d'un travail de recherche sur les variations de concentration des principes actifs de la plante sur 12 mois pendant plusieurs années. Septembre permet le meilleur compromis entre une forte teneur en huile essentielle et en composés tels que les valépotriates ou l'acide valérénique et ses dérivés.

Il faut au préalable rabattre totalement les parties aériennes, c'est à dire faucher la tige le plus près possible du sol, ce qui permet ensuite l'arrachage des racines. Elles doivent être secouées pour libérer la terre retenue par les radicelles, puis lavées.

(Bos *et al*, 1998)



Figure 4 : Opération de rabattage de la plante (Guide de production sous régie biologique de la filière des plantes médicinales du Québec, 2009)

Le lessivage doit être délicat pour éviter de détruire les extrémités des racines. Il en résulte un rhizome de 2 à 5 cm au bout duquel on trouve des racines blanches pouvant mesurer de 10 à 30 cm de longueur pour un diamètre de 2 à 5 mm. La racine peut peser jusqu'à 500 g.

La culture de valériane produit 16 à 20 tonnes/hectare de plante fraîche. (Crop and Food Research, 2001)



Figure 5 : *Valeriana officinalis* à l'état frais (Institut Européen des Substances Végétales)

1.2.10 Séchage

Cette dernière étape est primordiale car elle détermine la qualité finale du produit et permet d'obtenir la drogue prête à être employée dans l'industrie pharmaceutique. Plusieurs méthodes coexistent, nous retiendrons la plus efficiente que ce soit en terme de temps ou d'énergie. Cependant, quelque soit la méthode utilisée, il faut sécher la récolte aussi rapidement que possible sans surchauffe afin de prévenir toute dégradation enzymatique. (Crop and Food Research, 2001)

Suite au lessivage, la première étape consiste à laisser égoutter les racines quelques jours aux alentours de 20 °C à un taux d'humidité compris entre 40 et 60 %.

La seconde étape nécessite de couper les racines en morceaux de petite taille permettant ensuite un séchage plus homogène.

Dans un troisième temps, ces morceaux seront placés dans un séchoir à une température ne dépassant pas 40 °C et à un flux d'air de 0,05 kg/sec/m². Le séchoir va progressivement passer de 20 à 40 °C durant les 2 premiers jours.

Les racines, qui contiennent 75 à 85 % d'humidité à l'état frais, ne devront pas en contenir plus de 15 % au terme du séchage. Concernant la production d'huile essentielle de valériane, elle est directement préparée à partir de la plante fraîche qui permet d'obtenir une concentration plus élevée d'huile extraite : de 0,2 à 0,7 % à partir de racine séchée, la teneur passe de 0,5 à 1 % en utilisant la plante à l'état frais. De plus, on constate une diminution de 50 % de la teneur en huile essentielle entre un séchage à 20 °C et à 50 °C.

(Guide de production sous régie biologique de la filière des plantes médicinales du Québec, 2009) (American Herbal Pharmacopoeia, 1999)

1.2.11 L'amélioration des espèces

Depuis une vingtaine d'années, des organismes agréés par le Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche opèrent une sélection parmi les variétés de *Valeriana officinalis* afin d'en augmenter la teneur en principe actif. Celle de l'huile essentielle a ainsi crû de 20%. Cette sélection génétique a également pour but d'améliorer les conditions de culture et d'exploitation en permettant à l'agriculteur de faciliter les opérations de nettoyage des rhizomes grâce à une taille augmentée. Le rendement s'en trouve ainsi amélioré. (ITEIPMAI : Institut Technique Interprofessionnel des Plantes à Parfum, Médicinales et Aromatiques, 2009)

(Guide de production sous régie biologique de la filière des plantes médicinales du Québec, 2009)

1.2.12 Les conséquences de la production de valériane sur la santé de l'agriculteur

Deux études ont été réalisées auprès d'agriculteurs cultivant et s'occupant du processus de séchage de la valériane.

1.2.12.1 Les effets sur la santé de l'exposition à la poussière de valériane

Par rapport au groupe de référence, 30 % des agriculteurs ont reporté des symptômes liés à l'environnement professionnel, dont 20 % de conjonctivite et 10 % de nez bouché. Il n'y a toutefois pas de différence significative à l'auscultation pulmonaire, au débitmètre de flux ni aux tests cutanés allergiques.

On trouve une fréquence élevée de réactions positives à une bactérie Gram négatif *Pantoea agglomerans*. Il s'agit d'une bactérie commune épiphyte qui est retrouvée dans de nombreux milieux contaminés par de la poussière qu'elle soit d'origine animale ou végétale. Cette bactérie produit une endotoxine induisant une inflammation allergique des alvéoles pulmonaires chez les personnes au contact de poussières.

La fréquence des symptômes liés au contact de la valériane au travail (30 %) reste toutefois nettement plus faible que pour ceux au contact d'autres plantes telles que le thym (64 %), la sauge (69 %), la camomille (81 %).

(Skórska *et al*, 2005)

1.2.12.2 Les risques liés aux micro-organismes aéroportés pendant le processus de lavage et de séchage de la racine de valériane

On constate une différence notable dans la composition de la microflore aéroportée :

- Tout d'abord, lorsque les racines fraîchement arrachées sont lavées puis secouées : on retrouve *Pantoea agglomerans*, mais également des bactéries Gram négatif de la famille des *Pseudomonadaceae*, dont *Stenotrophomas maltophilia*, *Pseudomonas chlororaphis* et *Pseudomonas fluorescens*.
- Après le séchage, les organismes dominants sont des Bacillus et des champignons thermorésistants, notamment *Aspergillus fumigatus*.
- Parmi toutes les espèces retrouvées durant le processus de traitement de la racine de valériane, une dizaine de genres d'agents pathogènes sont connus pour avoir des propriétés allergiques ou immunotoxiques.

Ces agriculteurs peuvent donc être exposés à un large panel de micro-organismes aéroportés pouvant induire un risque de problèmes respiratoires. Ils devraient ainsi se protéger avec un masque durant les phases les plus poussiéreuses.

(Skórska *et al*, 2005)

1.2.13 Culture in vitro

Le but est d'obtenir une méthode de culture de tissu pour l'induction rapide et à grande échelle de racine de valériane avec une forte capacité de production de principes actifs.

Les graines préalablement nettoyées et stérilisées sont déposées pour la germination sur des filtres en papier dans des boîtes de Petri.

Les jeunes pousses sont ensuite transférées sur un milieu de culture MS (Murashige and Skoog) contenant 3 % de sucrose et 0,7 % d'agar-agar et maintenues sous une lumière froide fluorescente par période de 16 heures à une température de 25 °C. Les feuilles, pétioles, et les segments apicaux et basaux de racines obtenus à partir de propagules de 4 mois ont été utilisés comme explant.

Les plants ont été placés sur différents inducteurs de croissance de racine, à savoir le milieu de culture MS agrémenté de différentes concentrations et de combinaisons de plusieurs phytohormones. Des contrôles réguliers de température, de pH, de lumière sont effectués.

Pour déterminer l'efficacité de l'induction de la racine sur chaque milieu, le nombre moyen de racines adventices par explants enracinés a été enregistré après 2 mois. L'étude de la teneur en valépotriates dans les échantillons étudiés a démontré que les taux les plus élevés d'acide hydroxyvalérénique, d'acide acétoxyvalérénique, d'acide valérénique étaient dans le milieu de culture MS enrichi avec 1,25 µM d'AIA (Acide Indole-3-Acétique) ou auxine.

On peut constater que l'influence du type de facteur de croissance de plantes et leurs différentes concentrations ont des influences distinctes sur la teneur en valépotriates dans les racines développées. Le genre de plant primaire pourrait également affecter la capacité finale à synthétiser et à accumuler les valépotriates dans les racines développées.

Il reste cependant encore à découvrir si ces valépotriates se trouvent directement sur leur lieu de biosynthèse ou bien s'ils doivent être transportés du site de production au site de stockage dans la partie la plus mature de la racine, à savoir le segment basal.

(Ekhteraei Tousi *et al*, 2010)

2 ETUDE BOTANIQUE

2.1 Classification botanique

2.1.1 Classification classique

Type de plantes : **Plantes vasculaires**

Super division : **Spermaphytes**

Division : **Magnoliophyta**

Classe : **Magnoliopsida**

Sous classe : **Asteridae**

Ordre : **Dipsacales**

Famille : **Valerianaceae**

Genre : **Valériana**

(Cronquist, 1981)

2.1.2 Classification APG

Cette classification APG, pour Angiosperm Phylogeny Group, dont les origines remontent au milieu du XXème siècle, ne se base plus seulement sur les ressemblances les plus évidentes, mais sur de nombreux critères tels que les caractères macroscopiques, microscopiques, et moléculaires, c'est à dire l'analyse des séquences d'ADN. La première classification APG date de 1998. Elle a ensuite été revue en 2003, puis en 2009.

Super division : **Spermaphytes**

Division : **Angiospermes**

Sous division : **Eudicotylédones supérieurs**

Classe : **Dicotylédones vrais**

Sous classe : **Asterideae**

Ordre : **Dipsacales**

Famille : **Caprifoliaceae**

(The Linnean Society of London, 2009)

2.1.3 Evolution de l'ordre des Dipsacales

Classification classique de Cronquist :

4 familles : *Adoxaceae*, *Caprifoliaceae*, *Dipsacaceae*, *Valerianaceae*

Classification APG I de 1998 :

6 familles : *Caprifoliaceae*, *Diervillaceae*, *Dipsacaceae*, *Linnaeaceae*, *Morinaceae*, *Valerianaceae*

Classification APG II de 2003 :

2 familles : *Adoxaceae*, *Caprifoliaceae*. Cette dernière regroupe 5 familles optionnelles : *Diervillaceae*, *Dipsacaceae*, *Linnaeaceae*, *Morinaceae*, *Valerianaceae*

Classification APG III de 2009 :

Avec cette nouvelle classification, les familles alternatives ne sont plus utilisées.

Evolution de la classification des familles au sein de l'ordre des Dipscales grâce à l'amélioration des méthodes d'analyse :

<p>Classification de Cronquist, 1981</p>	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Adoxaceae</i> - <i>Caprifoliaceae</i> - <i>Dipsacaceae</i> - <i>Valerianaceae</i>
<p>Classification APG I, 1998</p>	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Caprifoliaceae</i> - <i>Diervillaceae</i> - <i>Dipsacaceae</i> - <i>Linnaeaceae</i> - <i>Morinaceae</i> - <i>Valerianaceae</i>
<p>Classification APG II, 2003</p>	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Adoxaceae</i> - <i>Caprifoliaceae</i> <li style="padding-left: 20px;">- <i>Diervillaceae</i> <li style="padding-left: 20px;">- <i>Dipsacaceae</i> <li style="padding-left: 20px;">- <i>Morinaceae</i> <li style="padding-left: 20px;">- <i>Valerianaceae</i>
<p>Classification APG III, 2009</p>	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Adoxaceae</i> - <i>Caprifoliaceae</i>

On ne retrouve donc plus désormais que 2 familles dans l'ordre des Dipscales : Adoxaceae, Caprifoliaceae. Cette dernière rassemble les anciennes familles *Dipsacaceae*, *Linnaeaceae*, *Morinaceae* et *Valerianaceae* vues précédemment.

(The Linnean Society of London, 2009)

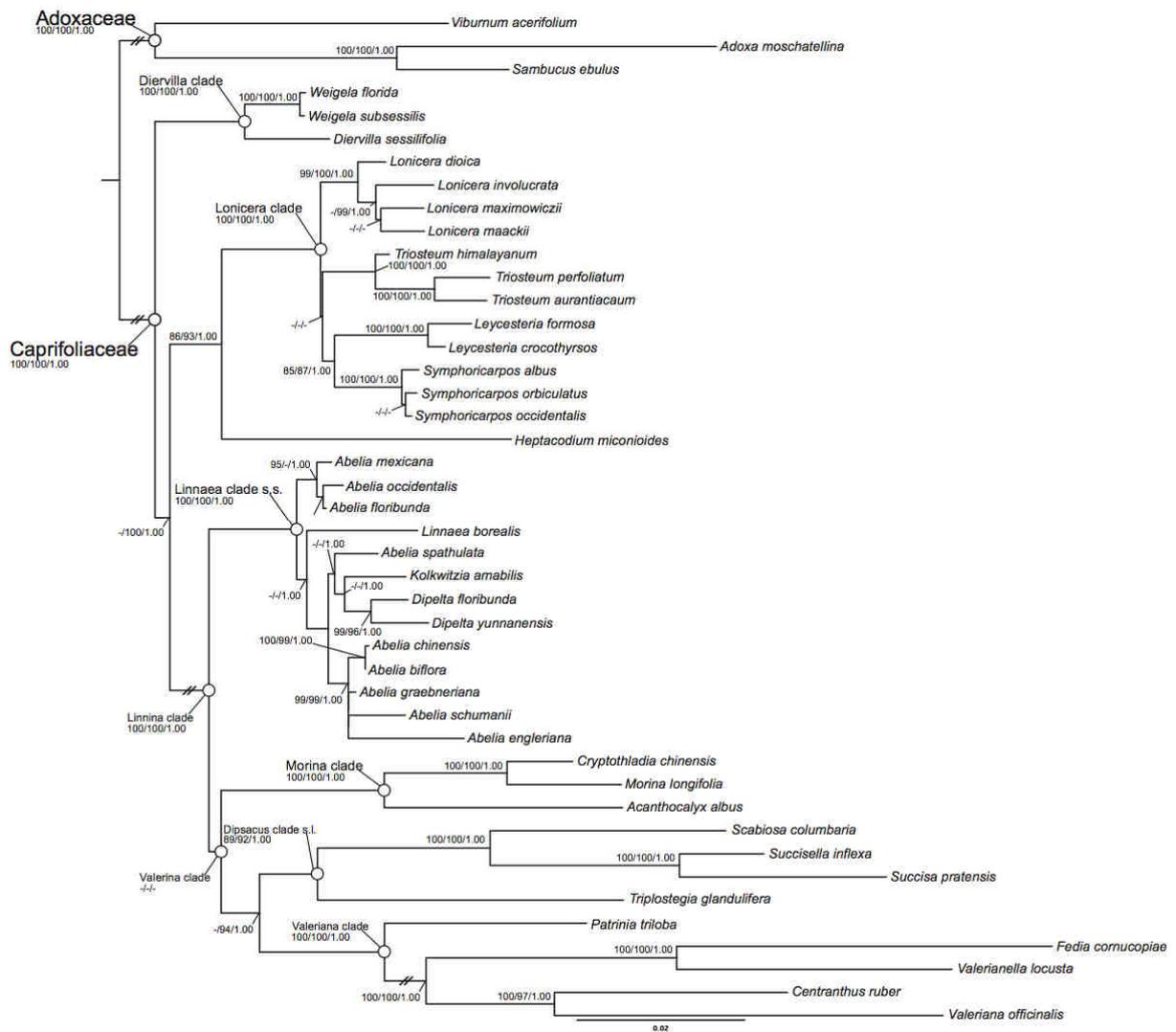


Figure 6 : Maximum de probabilité de l'arbre phylogénétique de l'ordre des Dipscales basée sur l'analyse de la séquence des noyaux et des chloroplastes (Jacobs *et al*, 2010)

Au sein de l'ancienne famille des Valerianaceae, on retrouve toujours environ 350 espèces dont voici les principales regroupées dans un arbre phylogénétique selon leur plus ou moins proche parenté génétique.

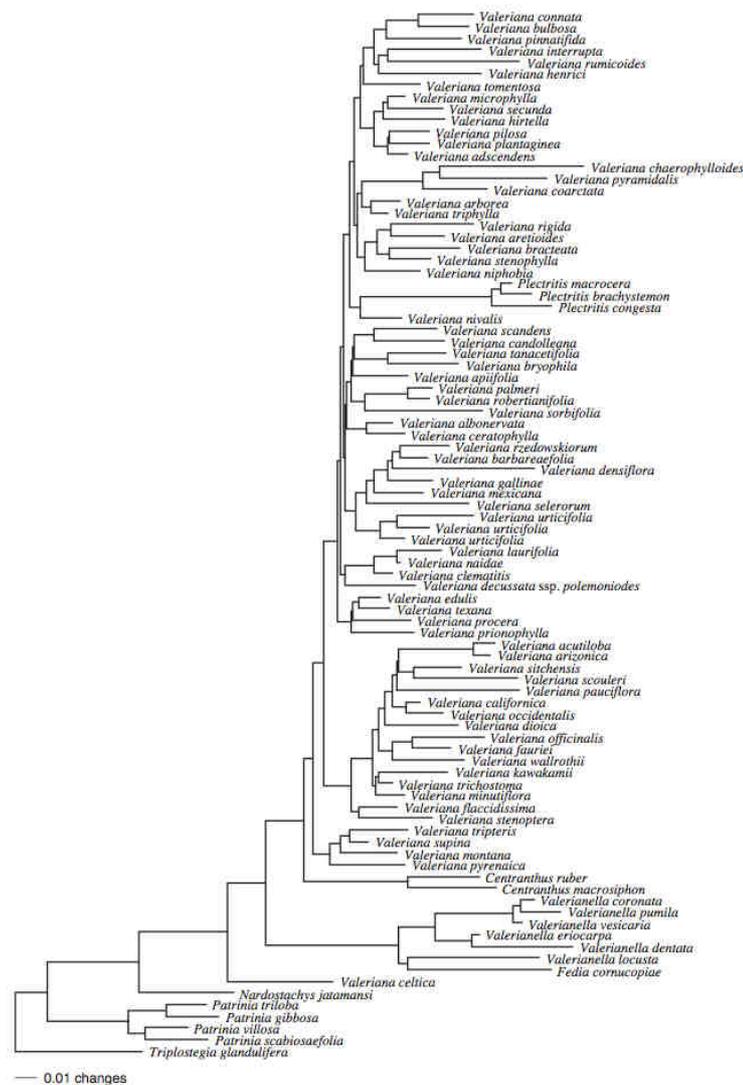


Figure 7 : Maximum de probabilité de l'arbre topologique lors de l'analyse des données nucléaires et chloroplastiques des Valerianaceae. (Bell et Donoghue, 2005)

2.1.4 Quelques dénominations européennes

Françaises : valériane, valériane commune, valériane officinale, valériane à petites feuilles, herbe aux chats, herbe de Saint-Georges

Allemandes : Baldrian, Echter Baldrian, Baldrianwurzel, Katzenwurzel, Balderbrakkenwurzel

Anglaises : Valerian, Common Valerian, Swamp Valerian, Cat's Valerian, Fragrant Valerian, Garden Heliotrope, Setwall

Italienne : Valeriana

Espagnole : Valeriana

(Ghedira *et al*, 2008)

2.2 Description Botanique



Figure 8 : Planche botanique de *Valeriana officinalis* (www.herbfactory.at)

2.2.1 La tige



Figure 9 : Tige de *Valeriana officinalis* (Malleotus)

La tige est droite, creuse, cannelée, striée, pubescente. Elle peut atteindre 1,50 mètre de hauteur.

(Ghedira *et al*, 2008)



Figure 10 : Tige de *Valeriana officinalis* (Kamenicek, 2008)

2.2.2 Les feuilles

Elles sont opposées, basales ou caulinaires, dentées ou entières, pennées ou pennatiséquées en 7 à 21 folioles, oblongues, pointues, largement ciselées. Les feuilles inférieures sont longuement pétiolées, celles supérieures beaucoup plus petites et sessiles (sans pédoncule).

(Ghedira *et al*, 2008)



Figure 11 : Feuilles de *Valeriana officinalis* (Kamenicek, 2009)



Figure 12 : Tige et Feuille de *Valeriana officinalis* (Kamenicek, 2009)

2.2.3 Les fleurs



Figure 13 : Photo de fleurs de *Valeriana officinalis* (Jiri Kamenicek, 2009)

De couleur rose ou blanche, les fleurs sont odorantes, zygomorphes, et sont en cymes terminales corymbiformes. Elles mesurent de 2 à 5 mm et sont hermaphrodites.

(Ghedira *et al*, 2008) (Blamey et Grey-Wilson, 2003)

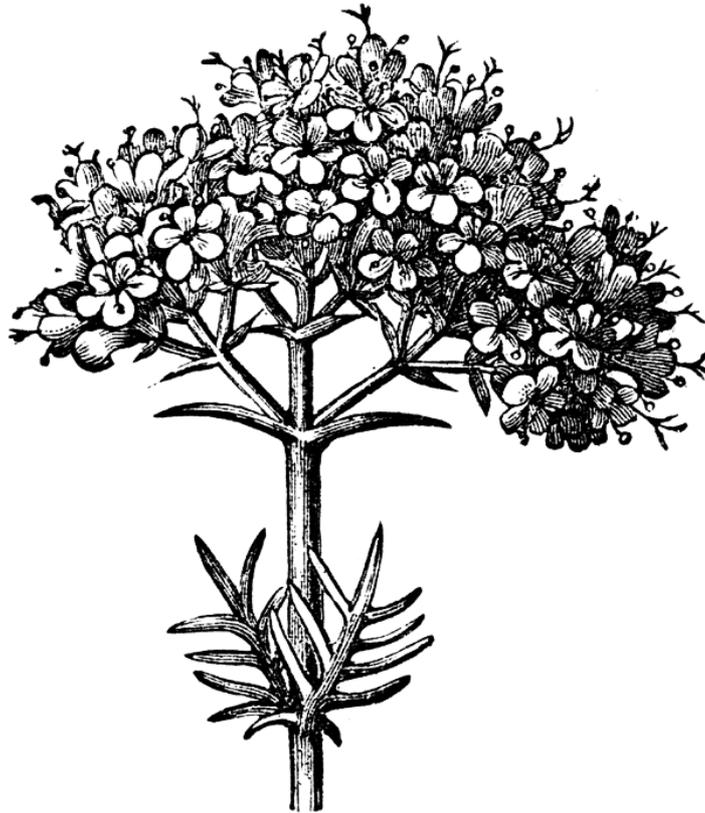


Figure 14 : Dessin de fleurs de *Valeriana officinalis* (Benson John Lossing, 1891)

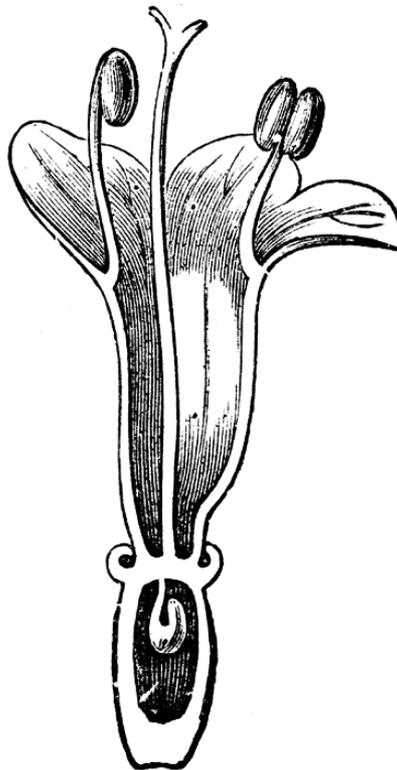


Figure 15 : Coupe transversale d'une fleur de *Valeriana officinalis* (Benson John Lossing, 1891)

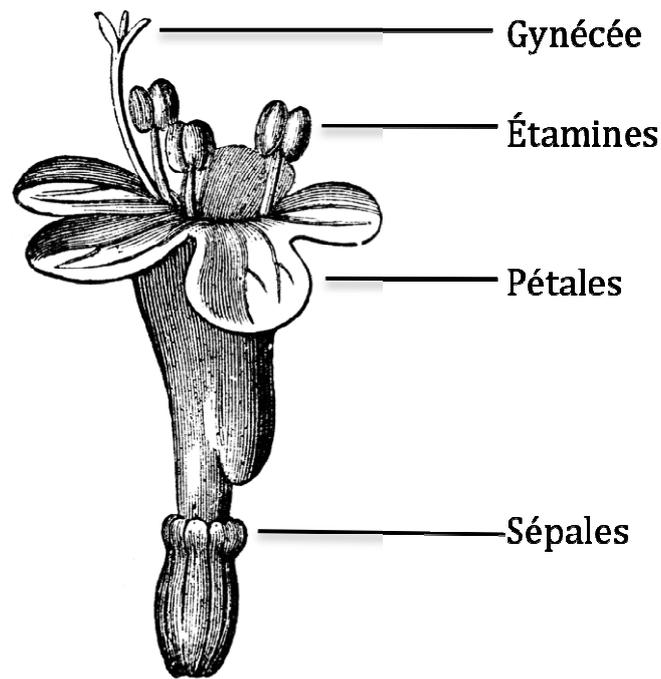


Figure 16 : Fleur de *Valeriana officinalis* légendée (Benson John Lossing, 1891)

Le **calice**, denté, est composé de 12 languettes repliées vers l'intérieur en bourrelet autour de la corolle.

La **corolle**, irrégulière (elle ne possède ni axe, ni plan de symétrie), est infundibuliforme et protubérante à la base. Elle est divisée en 5 lobes inégaux.

Le **gynécée** est formé de 3 carpelles soudés dont un seul est fertile à maturité, avec un ovaire infère comportant un ovule anatrope. Deux des trois carpelles avortent.

L'**androcée** est composé de 3 étamines soudées à la corolle.

Sur le **diagramme floral**, on retrouve bien la corolle irrégulière, ainsi que les 3 étamines alternes avec les lobes de la corolle.

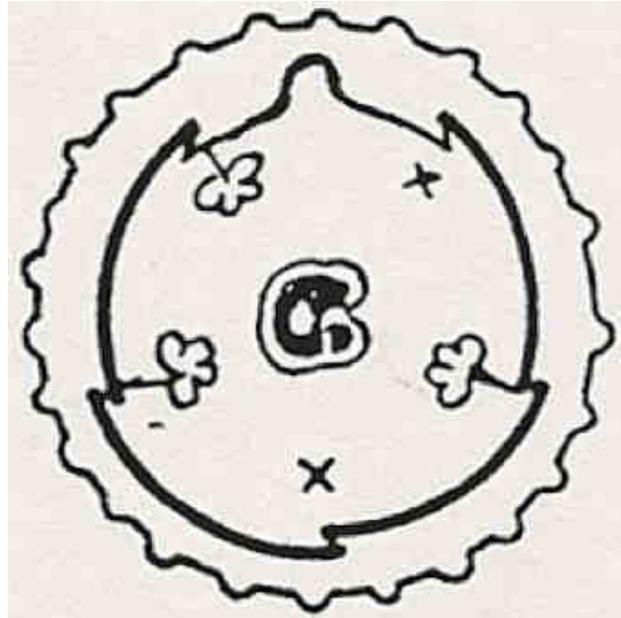


Figure 17 : Diagramme floral de *Valeriana officinalis* (Géhu-Franck *et al*, 1993)

La **formule florale** peut être résumée comme suit :

$$\underline{(12) S + \overline{5P} + 3E + \overline{\overline{3C}}}$$

(Ghedira *et al*, 2008) (Blamey et Grey-Wilson, 2003) (Baillon, 1881) (Géhu-Franck *et al*, 1993)

2.2.4 Les fruits et graines

Le fruit est un akène ovale couronné par une aigrette de soies plumeuses (akène à pappus) formée par le déroulement des languettes du calice. Il est poilu ou glabre.

Les graines contiennent un embryon dépourvu d'endosperme. Elles sont nombreuses, petites, et de couleur brunâtre.

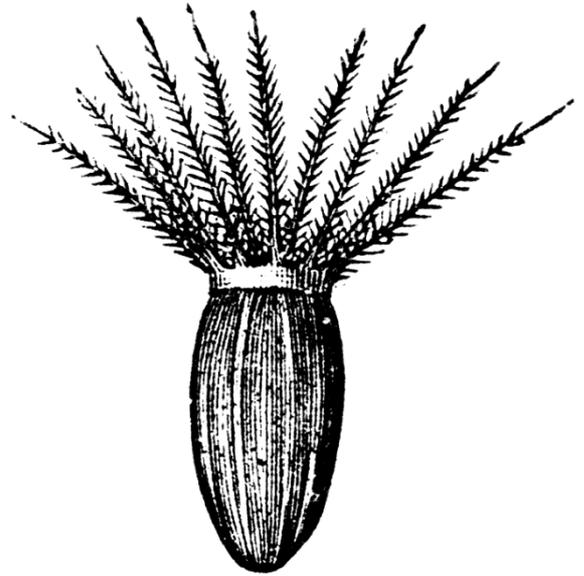


Figure 18 : Fruit de *Valeriana officinalis* (Benson John Lossing, 1891)

(Ghedira *et al*, 2008) (Blamey et Grey-Wilson, 2003) (Guide de production sous régie biologique de la filière des plantes médicinales du Québec, 2009)



Figure 19 : Fruit de *Valeriana officinalis* (Jiri Kamenicek, 2008)

2.2.5 La racine

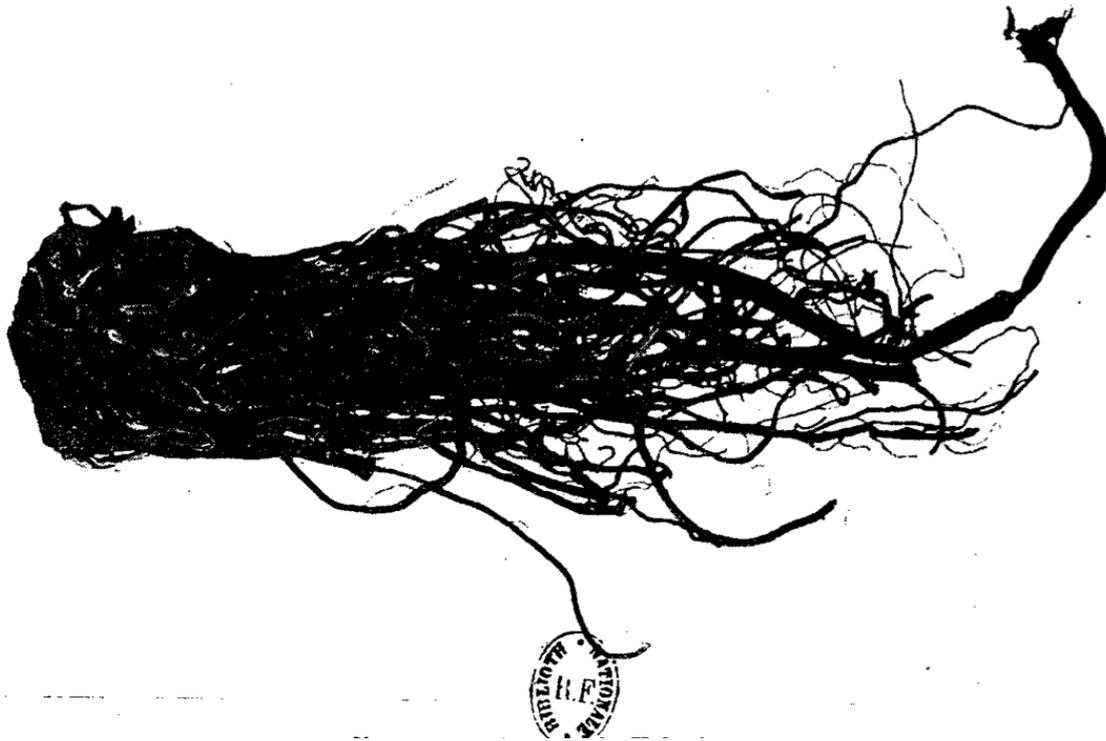


Figure 20 : Photomicrographie d'une racine de *Valeriana officinalis* (Braemer, 1900)

La racine de valériane se présente sous la forme d'un **rhizome** de forme ovoïde à cylindrique, avec une dimension d'environ 50 mm de longueur et 30 mm de diamètre. Atténué ou comprimé à la base, il possède de nombreuses racines fasciculées au milieu desquelles il disparaît parfois. Le sommet du rhizome présente habituellement une cicatrice formant un creux, vestige de la coupure rase des parties aériennes avant l'arrachage. Une coupe longitudinale montre une moelle lacuneuse et des cloisons transversales.

Les **racines**, abondantes, présentent la même couleur que le rhizome. D'un diamètre de 1 à 3 mm et d'une longueur pouvant dépasser 100 mm, elles sont presque cylindriques.

Quant aux racines latérales, peu nombreuses, elles sont filiformes et fragiles, ce qui induit une cassure courte.

Les **stolons**, organes souterrains (en ce qui concerne la valériane) de multiplication végétative poussant horizontalement, sont d'un gris jaunâtre pâle et présentent des nœuds saillants séparés par des entre-nœuds striés longitudinalement et mesurent entre 20 à 50 mm. Leur cassure est ici fibreuse.

(Pharmacopée Française, X^{ème} Édition, 1987)

Elle présente une odeur forte caractéristique, diffusible, permanente et de saveur âcre, amère, un peu nauséuse (Roques, 1821). A l'état frais, l'odeur est presque nulle, ce n'est qu'après la dessiccation qu'elle devient très forte voire fétide.



Figure 21 : Organes souterrains séchés de *Valeriana officinalis* (Botano Online Store)

2.3 Etude de la drogue

La drogue utilisée est la racine comprenant tous les organes souterrains : rhizome, racines, et stolons. Ils doivent nécessairement avoir été séchés à une température ne dépassant pas 40 °C et doivent contenir au minimum 0,5 % V/m d'huile essentielle.

(Pharmacopée Française, X^{ème} Édition, 1987)



Figure 22 : Racine de *Valeriana officinalis* sous forme de drogue séchée (Sibeud)

2.3.1 Coupe transversale de racine au microscope

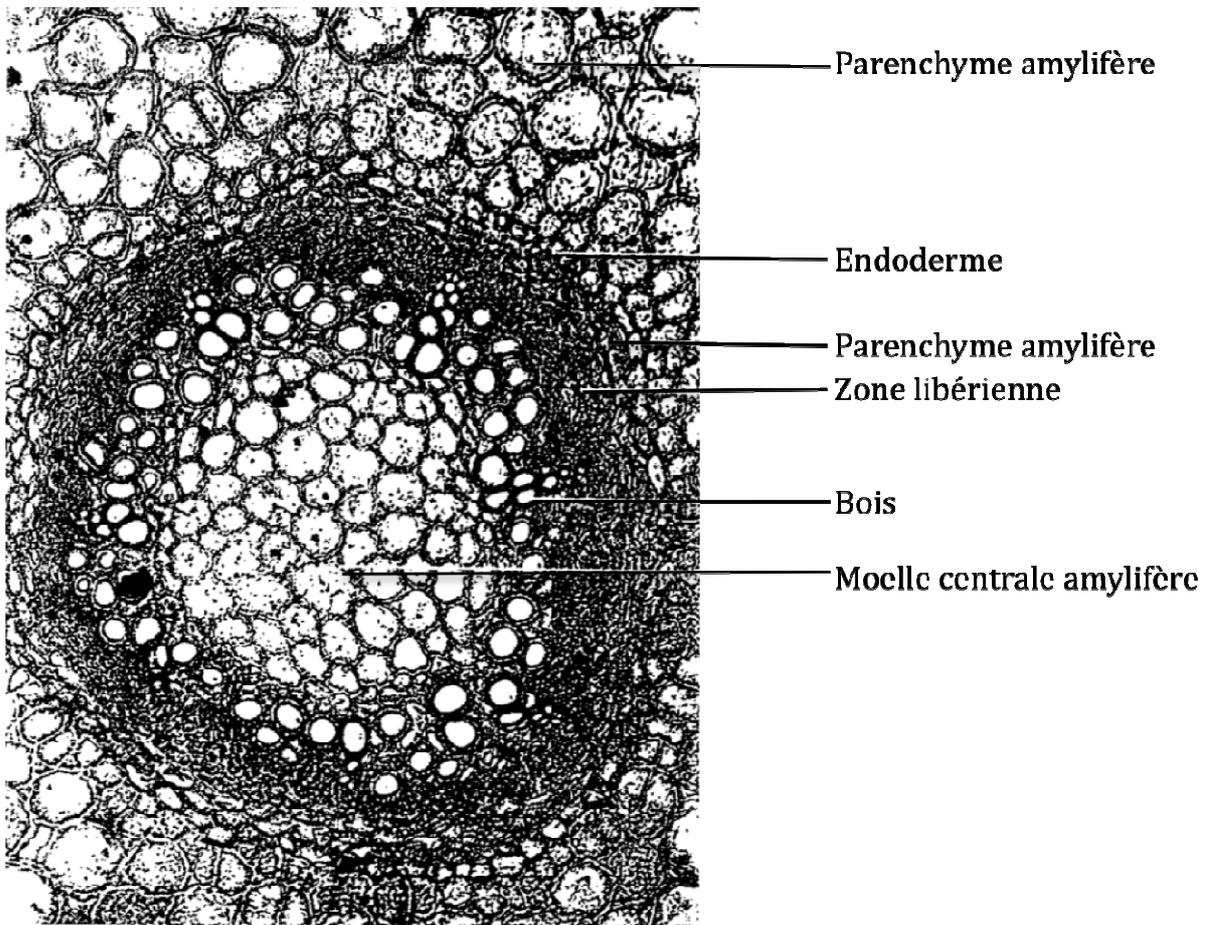


Figure 23 : Coupe transversale centrale de racine de Valériane (Braemer, 1900)

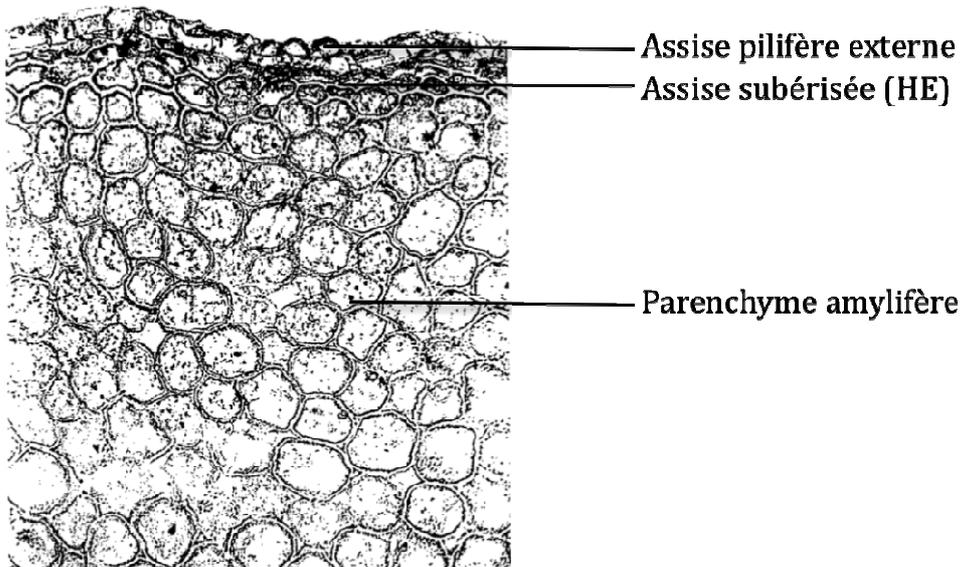


Figure 24 : Coupe transversale périphérique de racine de Valériane (Braemer, 1900)

Elle présente une assise externe à petites cellules subérisées avec parfois quelques poils absorbants, une à deux assises de cellules plus grandes, subérisées, et contenant souvent des gouttelettes d'huile essentielle.

Les 2 à 4 assises suivantes ont des parois minces ou collenchymateuses, quelques subérisées, et un contenu résineux.

Le parenchyme amylicifère est ensuite assez abondant, fait de cellules de forme polygonale à arrondie.

L'amidon est en grains isolés, d'un diamètre de 5 μm à 15 μm , arrondis, dont le hile est parfois fendu ou étoilé, ou en amas de 2 à 6 grains pouvant atteindre un diamètre de 20 μm .

L'endoderme est distinct, formé d'une assise de cellules subérisées et allongées tangentiellement. Dans le cylindre central, du parenchyme amylicifère entoure entièrement la zone libérienne. Le cambium est souvent indistinct. Les faisceaux de bois forment une couronne discontinue autour d'une moelle centrale amylicifère.

(Pharmacopée Française, X^{ème} Édition, 1987)

2.3.2 Coupe transversale de rhizome au microscope

Il présente une anatomie plus complexe que celle de la racine.

Il montre de nombreux faisceaux libéroligneux provenant des racines et des stolons.

L'épiderme et l'hypoderme sont partiellement remplacés par du liège peu développé.

La moelle centrale, volumineuse, comprend des lacunes de toutes dimensions ; les plus grosses forment des cavités séparées par des lames de tissus partiellement sclérifiés.

(Pharmacopée Française, X^{ème} Édition, 1987)

2.4 Etude de la poudre

La poudre de couleur brun clair est caractérisée par :

- de nombreux fragments de parenchyme amylofère à cellules arrondies ou allongées dont les grains d'amidon sont en grains isolés, d'un diamètre de 5 μm à 15 μm , arrondis, dont le hile est parfois fendu ou étoilé, ou en amas de 2 à 6 grains pouvant atteindre un diamètre de 20 μm
- des cellules à contenu résineux brun clair
- quelques cellules scléreuses rectangulaires à parois épaisses de 5 à 15 μm , percées de ponctuations
- les vaisseaux du bois, de diamètre compris entre 10 à 50 μm , isolés ou formant des faisceaux peu compacts
- quelques poils absorbants des racines et quelques lambeaux de liège

(Pharmacopée Française, X^{ème} Édition, 1987)

Un séchage de mauvaise qualité induit une couleur brun foncé et une odeur particulière caractéristique de l'hydrolyse enzymatique des valépotriates.

3 ETUDE CHIMIQUE

3.1 L'huile essentielle

3.1.1 Composition de l'huile essentielle

On retrouve entre 0,5 et 1 % d'huile essentielle dans la drogue sèche de *Valeriana officinalis*. Cependant, la composition est très variable entre les espèces, mais également au sein d'une même espèce que ce soit notamment en fonction de la zone géographique ou de la saison. (Ghedira *et al*, 2008)

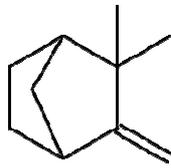
L'huile essentielle, récemment préparée, est un liquide jaune verdâtre ou brunâtre, assez fluide, légèrement acide, d'odeur pénétrante, caractéristique, et non désagréable. En vieillissant, l'huile va s'épaissir, brunir, et s'acidifier. Elle va acquérir une odeur désagréable par suite de la formation d'acide isovalérique. (Collin, 1903)

La présence et la connaissance de l'huile essentielle sont connues depuis longtemps de par son odeur caractéristique. (Houghton, 1999)

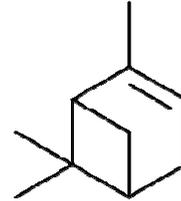
3.1.1.1 Les carbures monoterpéniques

Cette famille est composée de deux unités isoprènes.

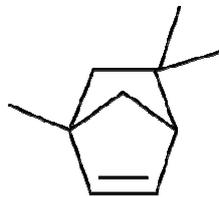
Les trois composés principaux sont :



le camphène



l' α -pinène



l' α -fenchène

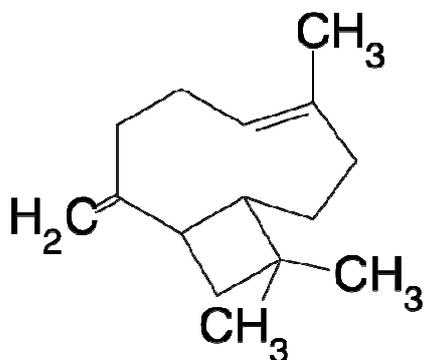
On retrouve également les composants suivants :

Tableau 1 : Autres composants de la famille des carbures monoterpéniques

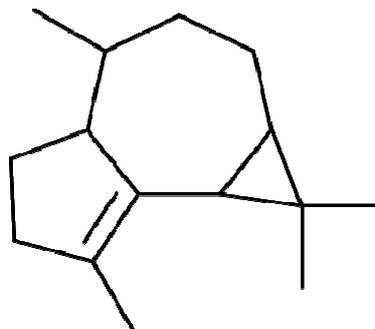
bornylène	tricyclène
α -thujène	sabinène
β -pinène	myrcène
α -phellandrène	α -terpinène
p-cimène	β -phellandrène
limonène	γ -terpinène
α -terpinolène	

3.1.1.2 Les carbures sesquiterpéniques

Formée de trois éléments isoprènes, cette famille est composée majoritairement des :



β -caryophyllène



α -gurjunène

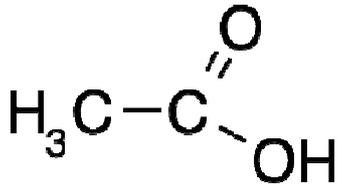
On retrouve aussi :

Tableau 2 : Autres composants de la famille des carbures sesquiterpéniques

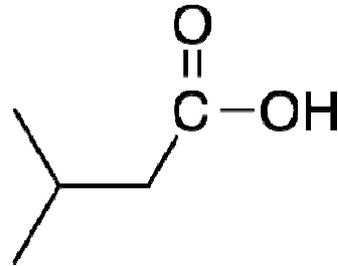
δ -élémente	α -copaène
β -élémente	alloaeomadendrène
germacrène-D	trans- β -farnésène
bicycloélémente	α -curcumène
α -guaïène	β -bisabolène
δ -cadinène	calacorène

3.1.1.3 Les esters

Il existe deux catégories d'esters : les esters dérivés de l'acide acétique et ceux dérivés de l'acide isovalérique.



Acide Acétique



Acide Isovalérique

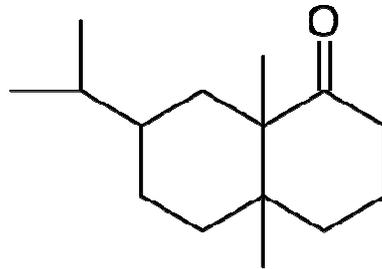
Les principaux composés dérivés de ces acides sont regroupés en fonction de leur fonction d'origine dans le tableau ci-dessous :

Tableau 3 : Principaux composés dérivés des acides acétique et isovalérique

Acétate	Isovalérate
de bornyl	de bornyl
d'α-terpényl	de myrtényl
d'α-kessyl	d'eugényl
de myrtényl	d'isoeugényl

3.1.1.4 Les cétones

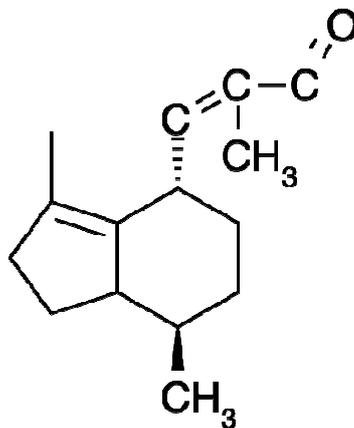
On trouve surtout le valéranone, puis le dihydro- β -ionone et l'acétophénone.



Valéranone

3.1.1.5 Les aldéhydes

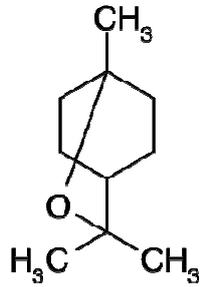
Le valérénal et le myrténal sont les aldéhydes ayant été isolés.



Valérénal

3.1.1.6 Les éthers

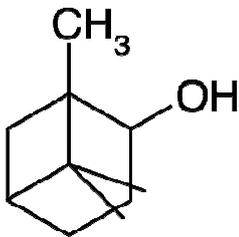
On retrouve principalement le 1,8-cinéole, et les thymol, carvacrol méthyl éther.



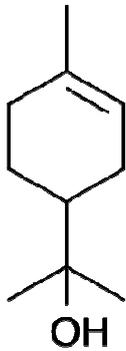
1,8-cinéole

3.1.1.7 Les alcools

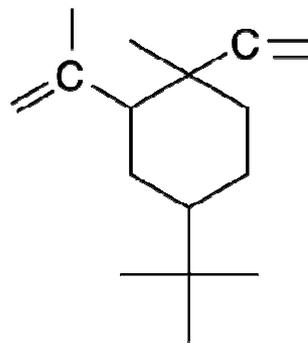
Les alcools sont représentés par le bornéol, l' α -terpinéol, le citronellole, le myrténol, l'élémol, l'alcool de kessyl.



bornéol



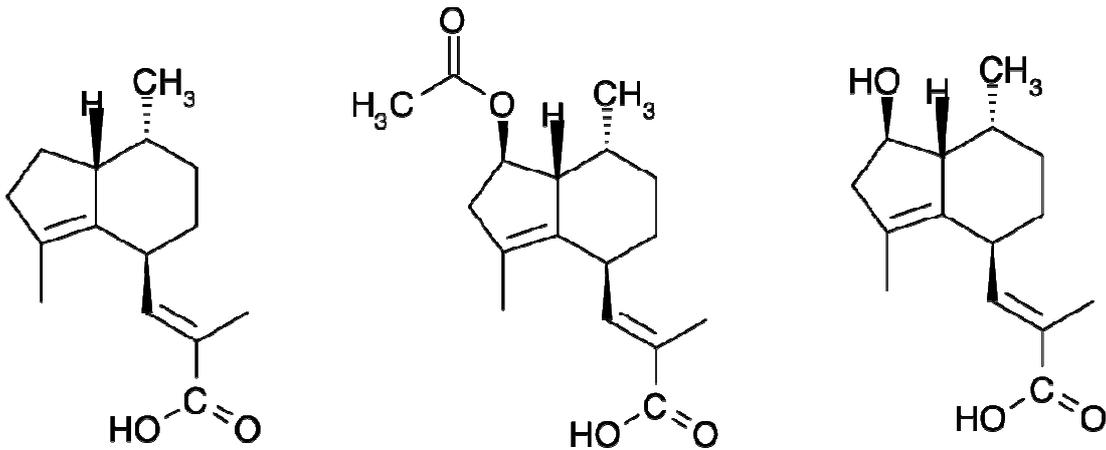
α -terpinéol



élémol

3.1.1.8 Les acides

On trouve l'acide valérénique et ses dérivés (acide acétoxyvalérénique, acide hydroxyvalérénique) et l'acide isovalérique. Ce dernier est un produit de l'hydrolyse enzymatique de la drogue fraîche qui induit l'odeur si particulière de la valériane une fois séchée.



Acide valérénique

Acide acétoxyvalérénique

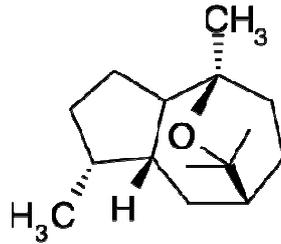
Acide hydroxyvalérénique

(Hazelhoff *et al*, 1979) (Houghton, 1988) (Gränicher *et al*, 1995) (Baranauskiene, 2007)

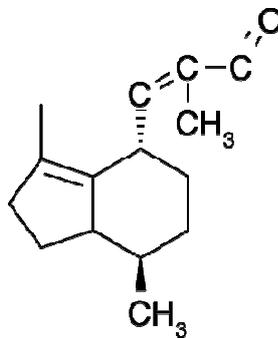
3.1.2 Les différents squelettes sesquiterpéniques

Trois familles chimiques de sesquiterpènes coexistent. Ils sont basés sur :

3.1.2.1 Un noyau kessane

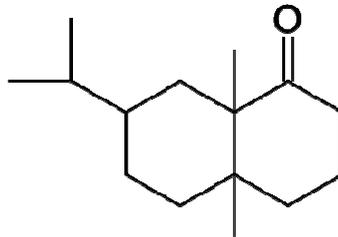


3.1.2.2 Un noyau valéréal



3.1.2.3 Un

noyau valéranone



(Houghton, 1988)

3.1.3 Les trois types d'huile essentielle

On distingue 3 types d'huile essentielle basés sur leur composition :

3.1.3.1 Type A

Elémol en quantité modérée

Valéranone en quantité modérée

Valérénal en quantité importante

L'acétate et l'Alcool de Kessyl en quantité nulle

3.1.3.2 Type B

Elémol en quantité importante

Valéranone en quantité nulle

Valérénal en quantité importante

L'acétate et l'Alcool de Kessyl en quantité nulle

3.1.3.3 Type C

Elémol en quantité modérée

Valéranone en quantité importante

Valérénal en quantité modérée

L'acétate et l'Alcool de Kessyl en quantité modérée

3.1.3.4 Interprétations

Tableau 4 : Les trois types d'huile essentielle selon leur composition

	Type A	Type B	Type C
Elémol	2,4 – 4,9 %	9,8 – 11,7 %	1,9 – 2,8 %
Valéranone	6,2 – 8,7 %	10,3 – 12,0 %	16,2 – 18,1 %
Valéréal	13,4 – 15,9 %	Non détectable	3,3 – 3,9 %
Acétate & Alcool de Kessyl	Non détectable	Non détectable	3,5 -10,3%

Les différences entre les compositions des trois types d'huile essentielle ne peuvent être corrélées à des différences de stade de développement de la plante car aucune huile essentielle ne présente une composition intermédiaire entre ces trois types.

On va donc introduire la notion de chimiotype qui désigne une variété chimique distincte au sien d'une même espèce. On constate en effet que pour certaines espèces végétales, des critères tels que le terroir (climat, nature du sol, ensoleillement, lieu, altitude...), la période de récolte ont une grande influence sur la composition chimique de l'espèce.

On déduit donc qu'il existe différents chimiotypes de valériane. Tout comme l'huile essentielle de thym *Thymus vulgaris* présente différents chimiotypes (thym à thymol, à thujanol, à linalol, à géraniol, à bornéol...) associés à différentes indications, la valériane pourrait ne pas présenter systématiquement les mêmes effets selon le chimiotype. D'autres critères sont également à prendre en compte pour déterminer les chimiotypes, à savoir la morphologie de la plante, le nombre de chromosomes, la race pure, l'âge des

plants. La composition de l'huile essentielle pourrait ainsi influencer sur l'action pharmacologique des préparations à base de valériane.

(Hazelhoff *et al*, 1979) (Houghton, 1988)

3.1.4 L'analyse de l'huile essentielle

De nombreuses études ont présenté une analyse de l'huile essentielle de *Valeriana officinalis*. En étudiant chacune d'entre elles, on constate qu'aucune composition n'est identique. Cette conclusion semble logique d'après les multiples variations de composition liées à la diversité des chimiotypes. C'est pourquoi nous allons nous baser sur une seule expertise qui présente l'intérêt de mettre en parallèle deux méthodes d'extraction : cette étude récente propose l'analyse comparative entre l'extraction au dioxyde de carbone (CO₂) supercritique et selon la méthode de l'hydrodistillation. En partant des parties souterraines de *Valeriana officinalis* d'origine iranienne, on extrait l'huile essentielle que l'on va ensuite analyser par chromatographie et comparer selon les deux méthodes citées.

(Hazelhoff *et al*, 1979) (Gränicher *et al*, 1995) (Baranauskiene, 2007) (Zizovic *et al*, 2007) (Huang *et al*, 2009) (Wang *et al*, 2010)

3.1.4.1 L'hydrodistillation

Les parties souterraines sont soumises à l'hydrodistillation pendant 2,5 heures dans un appareil de type Clevenger, conforme aux indications de la Pharmacopée Européenne. Cette méthode consiste en la distillation d'un mélange hétérogène d'eau et d'un liquide organique. Les constituants volatils de l'huile essentielle seront ensuite condensés via un réfrigérant, et le distillat volatil collecté est séché sur du sulfate de sodium anhydre et réfrigéré jusqu'à l'analyse.

3.1.4.2 L'extraction par fluide supercritique

On introduit les racines dans l'extracteur. Le CO₂ est comprimé sous une pression allant jusqu'à 30 bars puis acheminé vers l'extracteur à une température ne dépassant pas 40 °C. Les composés sont extraits dans du dichlorométhane (CHCl₂).

Les analyses sont ensuite effectuées par chromatographie en phase gazeuse couplée à un détecteur fonctionnant par spectrométrie de masse. Cette méthode permet l'identification et le dosage des composés.

Par hydrodistillation, l'huile extraite est de 0,21 % (m/m). Par extraction au CO₂ supercritique, les taux varient entre 1,84 et 4,90 % (m/m) selon la température, la pression, la température et la présence d'éthanol.

3.1.4.3 Analyse des résultats

Il y a des différences significatives entre la composition des huiles issues des deux méthodes d'extraction. L'hydrodistillation permet d'obtenir 47 constituants représentant 89,3 % du total des composants et l'extraction au CO₂ supercritique 35 constituants pour 86,1 à 95,1 % du total des composants.

Trois constituants reconnus comme principe actif de la valériane officinal :

Tableau 5 : Proportion de 3 principes actifs de *Valeriana officinalis* obtenus par 2 différentes méthodes d'extraction

	Hydrodistillation	Extraction par CO ₂ supercritique
Acide Valérénique	8,0 %	8,2 – 11,8 %
Valérénol	4,3 %	3,7 – 5,2 %
Valérénal	1,5%	0,4 – 1,0 %

Le principal constituant isolé par hydrodistillation est l'acétate de bornyl et celui par extraction par fluide supercritique est l'acide isovalérique (17,7 – 41,8 %).

On constate également que des constituants identifiés par l'hydrodistillation ne sont pas présents par l'extraction supercritique, probablement causé par la fuite d'une partie des composants volatils avec le dioxyde de carbone à partir de la cuve contenant le dichlorométhane ; à contrario, l'huile essentielle est obtenue simultanément par condensation de la vapeur au sein du tuyau par la méthode de l'hydrodistillation.

L'extraction par CO₂ à l'état supercritique permet certes d'obtenir un meilleur rendement et un gain de temps substantiel de l'opération d'extraction, mais la méthode de l'hydrodistillation, malgré un plus faible rendement, une opération de distillation plus longue, la perte de certains composés volatils et la plus haute température nécessaire, est plus efficiente quant à la collecte du panel le plus large possible de composés volatils.

(Safaralie *et al*, 2008) (Safaralie *et al*, 2010)

3.1.5 Caractérisation de *Valeriana officinalis*

Une analyse chromatographique de la valériane officinale *Valeriana officinalis* comparée à la valériane rouge *Centranthus ruber* montre que seule la valériane officinale possède certains constituants jouant certainement un rôle dans ses propriétés sédatives.

On constate en effet que certains sesquiterpènes, l'acide valérénique (VA) et ses dérivés acides hydroxyvalérénique (HVA) et acétoxyvalérique (AVA), sont absents de l'élution de *C. ruber*, alors que les pics d'élution sont bien présents de l'élution de *V. officinalis* (cerclés de rouge sur la figure 25 page suivante)

(Bos *et al*, 2002)

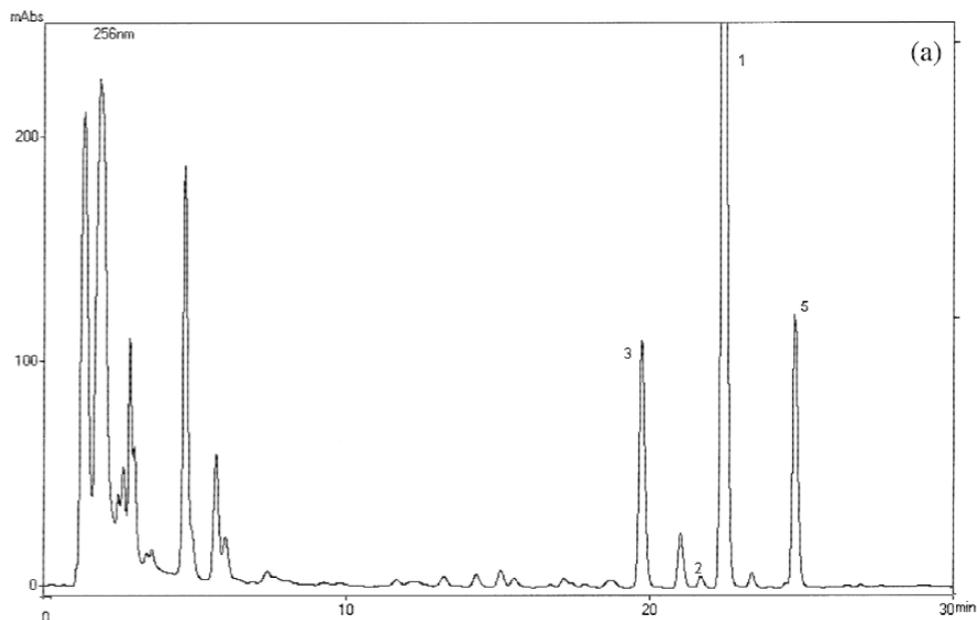


Figure 25 : Chromatogramme HPLC de *Centranthus ruber* (Bos et al, 2002)

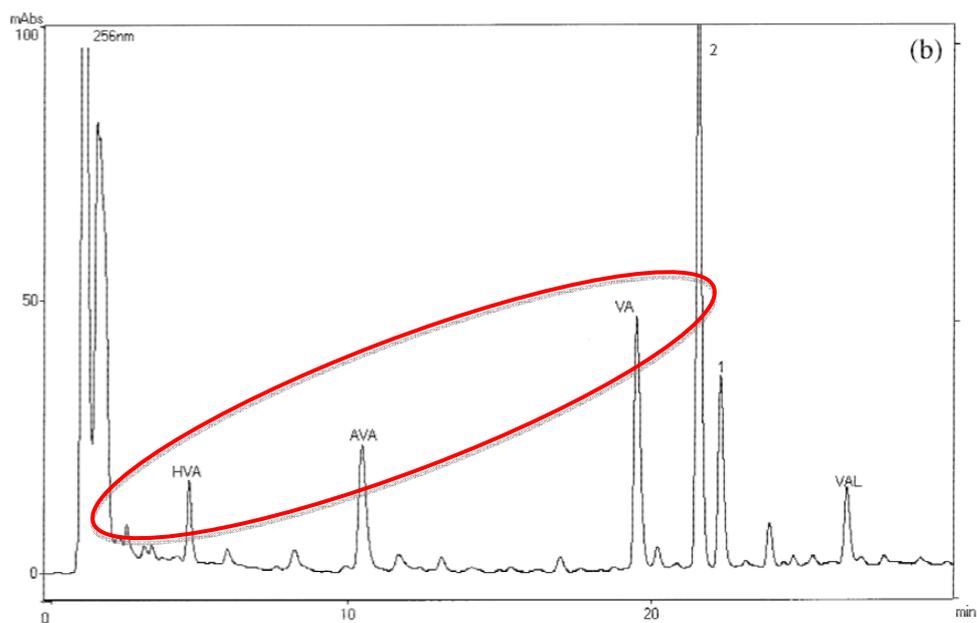


Figure 26 : Chromatogramme HPLC de *Valeriana officinalis* (Bos et al, 2002)

Tableau 6 : Légende des chromatogrammes HPLC

1	Valtrate	5	Homoacévaltrate	VA	Acide Valérique
2	Isovaltrate	VAL	Valérenal	AVA	Acide Acétoxyvalérique
3	Acévaltrate	HVA	Acide Hydroxyvalérique		

3.2 Les Valépotriates

3.2.1 Généralités

Les valépotriates, d'un point de vue chimique, appartiennent à la famille des iridoïdes. Ce sont des triesters d'un terpénoïde, l'alcool trihydrique, qui a la structure d'un cyclopenta-(c)-pyrane iridoïde avec un noyau époxyde attaché. Les iridoïdes possèdent une structure à squelette pentacarboné et sont connus depuis 1958. Les premiers valépotriates ont ensuite été découverts en 1966 par l'analyse de la valériane rouge *Centranthus ruber*. (Houghton, 1999)

Il est à noter que la quantité de valépotriates varie largement entre les espèces et les genres, et même au sein d'une même espèce. On peut retrouver des variations allant de 1 % à 15 %.

Une étude a analysé les concentrations de valépotriates parmi 117 espèces et variétés du genre *Valeriana* cultivées dans les mêmes conditions environnementales. Les variations les plus importantes sont retrouvées chez la même espèce : *Valeriana officinalis*. Les concentrations peuvent y être multipliées par 50 entre les espèces ayant la plus faible et la plus forte concentration.

(Gao et Björk, 2000)

Le terme valépotriate vient de la contraction de **valeriana-epoxy-triesters**. L'ester apportant ensuite le suffixe **-ate**.

(Bos *et al*, 2002)

3.2.2 Formules chimiques et modulations

On constate de nombreuses variations chimiques parmi les valépotriates. Elles sont dues aux différentes estérifications des groupes -OH du noyau iridoïde (c'est-à-dire la formation d'ester par la réaction d'un acide sur un alcool en libérant une molécule d'eau), au nombre de doubles liaisons présentes sur ce même noyau, à la présence ou non d'un groupe époxyde ou bien d'un sucre, ou à la disparition des esters que l'on étudiera dans les produits de dégradation.

De nombreux valépotriates ont été isolés et regroupés dans 8 familles majeures. A partir d'une structure commune, les modulations s'effectueront sur les radicaux greffés sur le radical iridoïde. (Houghton, 1988)

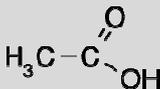
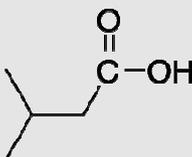
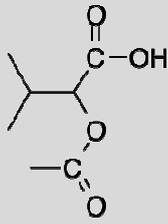
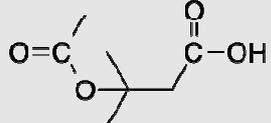
3.2.2.1 Les résidus acides estérifiant les fonctions alcool

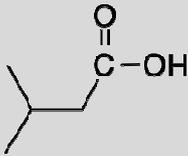
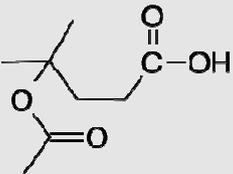
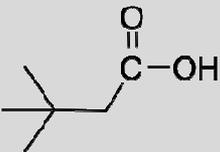
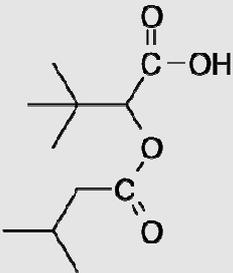
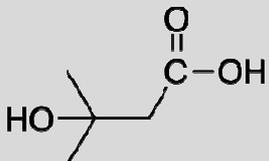
On retrouve presque une dizaine de résidus acides qui vont servir à estérifier les fonctions alcools présentes sur le noyau de base (acide + alcool = ester + eau).

Dans le tableau suivant sont listés tous les groupements chimiques acides intervenant dans la pharmacomodulation des fonctions alcools au sein des différentes familles des valépotriates.

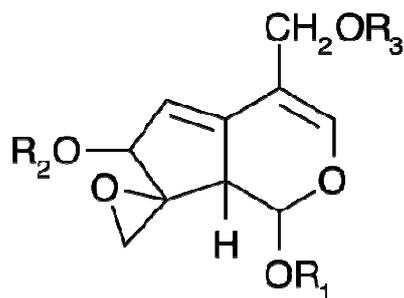
(Houghton, 1988) (Bos *et al*, 2002)

Tableau 7 : Récapitulatif des différents résidus acides servant à estérifier les fonctions alcools présentes sur la structure de base des valépotriates

Abréviations	Formule Chimique	Fonction Chimique
Ac		Acétyl
Iv		Isovaléryl
Aav		α -Acétoxyisovaléryl
Bav		β -Acétoxyisovaléryl

Cr		3-Méthylcrotonyl
Aic		γ -Acétoxyloxycaproyl
Miv		β -Méthylisovaleryl
Iiv		α -Isovaleroxyloxyisovaleryl
Hiv		β -Hydroxyisovaléryl

3.2.2.2 Les Diènes

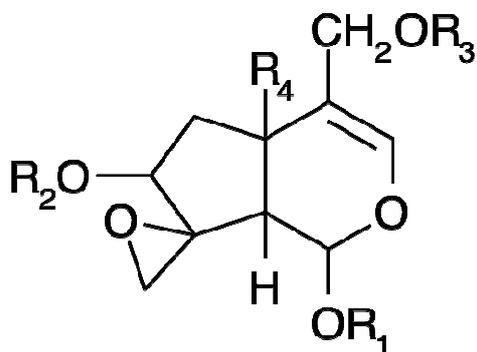


Sur cette structure de base, les 2 doubles liaisons sont l'élément caractéristique permettant d'associer les 11 molécules regroupées dans le tableau suivant à la famille des diènes.

Tableau 8 : Liste des groupements chimiques intervenant dans la pharmacomodulation des Diènes et le nom des molécules finales obtenues

R1	R2	R3	Molécules obtenues
Iv	Iv	Ac	Valtrate
Aiv	Iv	Ac	1-Acévaltrate
Iv	Ac	Iv	Isovaltrate
Iv	Ac	Ac	Diavaltrate
Miv	Iv	Ac	Homovaltrate 1
Iv	Ac	Miv	Homovaltrate 2
Iv	Ac	Aav	11-Acévaltrate
Iv	Aav	Ac	Homoacévaltrate
Iv	Hiv	Ac	Hydroxyvaltrate
Iv	Aic	Ac	Isohomoacévaltrate
Cr	Iv	Ac	Seneciovaltrate

3.2.2.3 Les Monoènes

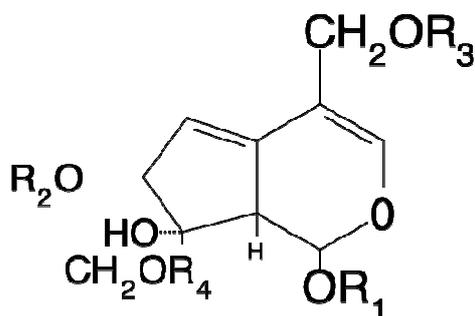


Le principe est ici le même, hormis le fait que les molécules de la famille des monoènes ne présentent ici qu'une seule double liaison sur la structure iridoïde.

Tableau 9 : Liste des groupements chimiques intervenant dans la pharmacomodulation des Monoènes et le nom des molécules finales obtenues

R1	R2	R3	R4	Molécules obtenues
Iv	Ac	Iv	H	Didrovaltrate
liv	Iv	Ac	OH	Isovaleroxyhydroxydidrovaltrate
Iv	Iv	Ac	H	Isodidrovaltrate
Miv	Ac	Iv	H	Homodidrovaltrate
Ac	Iv	Aav	H	AHD Valtrate

3.2.2.4 Les Hydrines



Les hydrines reprennent la base des diènes mais sans la présence du cycle époxy.

Tableau 10 : Liste des groupements chimiques intervenant dans la pharmacomodulation des Hydrines et le nom des molécules finales obtenues

R1	R2	R3	R4	Molécules obtenues
Iv	Iv	Iv	Ac	Valtrate Hydrine B1
Iv	Iv	Ac	Ac	Valtrate Hydrine B2
Biv	Iv	Iv	Ac	Valtrate Hydrine B3
Iv	Ac	Iv	Ac	
Iv	Iv	Ac	Iv	Valtrate Hydrine B4
Iv	Iv/Miv		Ac	Valtrate Hydrine B5
Iv/Miv		Ac	Ac	Valtrate Hydrine B6
Cr	Iv	Iv	Ac	Valtrate Hydrine B7
Aav	Iv	Iv	Ac	Valtrate Hydrine B8

3.2.2.5 Valéchlorine

Famille composée d'un seul valépotriate :

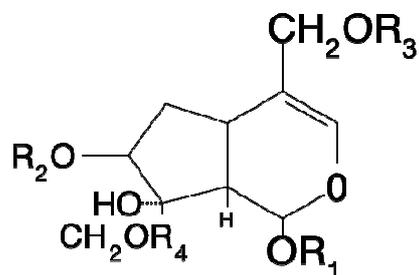


Tableau 11 : Liste des groupements chimiques intervenant dans la pharmacomodulation des Valéchlorine et le nom des molécules finales obtenues

R1	R2	R3	R4	Molécules obtenues
Iv	Iv	Ac	Cl	Valéchlorine

3.2.2.6 Les Désoxy Monoènes

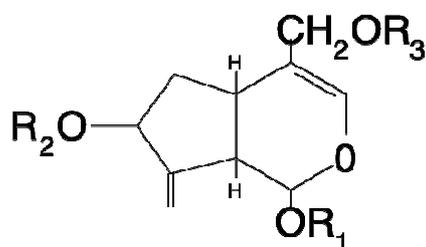


Tableau 12 : Liste des groupements chimiques intervenant dans la pharmacomodulation des Désoxy Monoènes et le nom des molécules finales obtenues

R1	R2	R3	Molécules obtenues
Iv	Ac	Iv	8,11-Desoxidodrivaltrate
Miv	Ac	Iv	8,11-Désoxidohomodivaltrate

3.2.2.7 Les Valépotriates Glycosylés

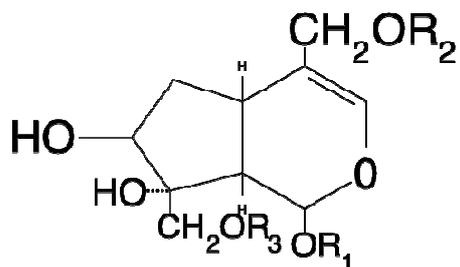


Tableau 13 : Liste des groupements chimiques intervenant dans la pharmacomodulation des valépotriates glycosylés et le nom des molécules finales obtenues

R1	R2	R3	Molécules obtenues
Glucose	Iv	H	Valéridosate
H	Glucose	OH	Patrinoside
Iv	Glucose	OH	Kanokoside B
Iv	Gentobiose	OH	Kanokoside D

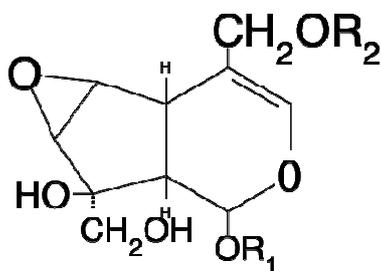


Tableau 14 : Liste des groupements chimiques intervenant dans la pharmacomodulation des valépotriates glycosylés à groupe époxy et le nom des molécules finales obtenues

R1	R2	Molécules obtenues
Iv	Glucose	Kanokoside A
Iv	Gentiobiose	Kanokoside C

(Houghton, 1988) (Bos *et al*, 2002) (Kuruüzüm-Uz *et al*, 2002)

3.2.3 La dégradation des valépotriates

Ce sont des substances très fragiles qui se dégradent rapidement. Elles sont thermolabiles et se décomposent très vite en milieu acide ou basique, ou en solution aqueuse ou alcoolique.

Cependant, dans le méthanol anhydre et stocké à 20°C, les diènes vus précédemment semblent être relativement stables. Ce ne semble pas être le cas des valépotriates dissous dans le méthanol ou l'éthanol avec seulement une petite quantité d'eau à température ambiante. En quelques semaines, 90 % sont déjà décomposés.

Les produits principaux de dégradation sont des baldrinals, aldéhydes insaturés de couleur jaune.

Cette dégradation rapide laisse à penser que les préparations pharmaceutiques ne contiennent que peu de valépotriates.

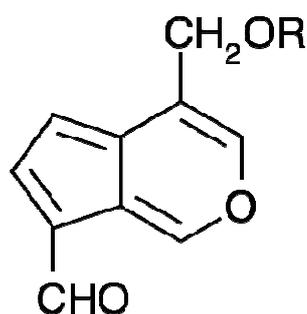
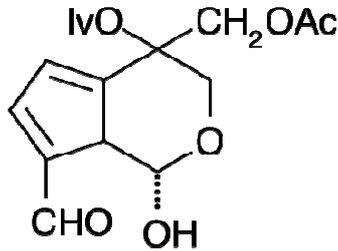


Tableau 15 : Liste des groupements chimiques intervenant dans la pharmacomodulation des baldrinals et le nom des molécules finales obtenues

R	Molécules obtenues
Ac	Baldrinal
Iv	Homobaldrinal
H	Deacylbaldrinal

Le Valtroxal est un des produits de dégradation du didrovaltrate (valépotriate de la famille des monoènes).



(Houghton, 1988) (Bos *et al*, 2002)

3.2.4 Analyse Qualitative

La méthode la plus simple reste la chromatographie sur couche mince (CCM).

Des spots de solution contenant les valépotriates sont déposés sur une phase stationnaire de gel de silice intégrant un indicateur fluorescent. Les spots et les migrations sont ensuite révélés sous lumière UV à une longueur d'onde de 254 nm. Elle permet une analyse rapide.

On voit bien ici l'intérêt de la CCM sur l'analyse qualitative. La présence ou non d'une bande réactive indique rapidement si l'échantillon contient les mêmes substances que les témoins. (Riquett, 2007)

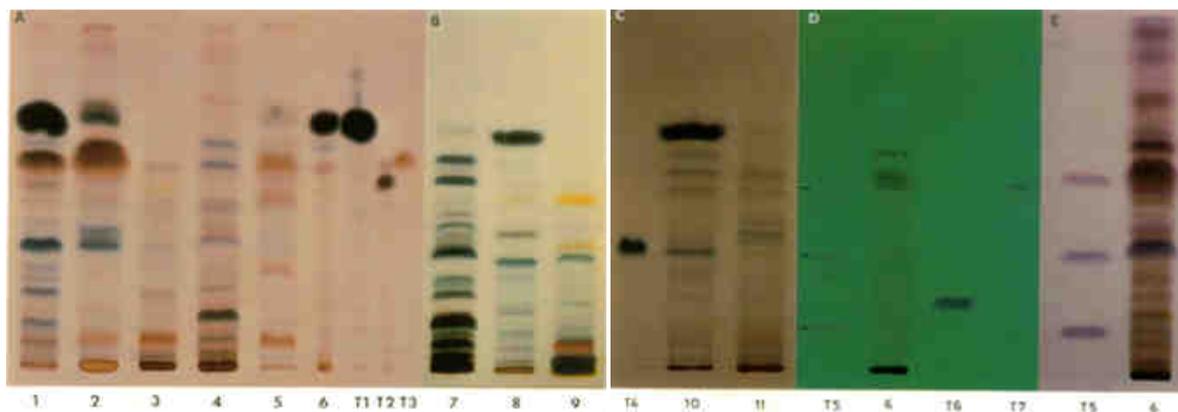


Figure 27 : Analyse chromatographique sur couche mince de différentes espèces et présentations de valériane, ainsi que plusieurs composants. (Riquett, 2007)

Tableau 16 : Légende des dépôts effectués sur la chromatographie sur couche mince

Dépôt 1	<i>Valeriana mexicana</i>
Dépôt 2	Valeriane indienne
Dépôt 3, 4 et 5	Poudre de <i>Valeriana officinalis</i> extraite au dichlorométhane
Dépôt 6	Racine fraiche de <i>Valeriana officinalis</i>
Dépôt 7	Teinture de valériane
Dépôt 8, 9, 10 et 11	Extraits de préparations pharmaceutiques de valériane
Dépôt T1	Valtrate
Dépôt T2	Acévaltrate
Dépôt T3	Didrovaltrate
Dépôt T4	Isovaléroxyhydroxydidrovaltrate
Dépôt T5	Acides Valéréniques
Dépôt T6	Acide Vallinique
Dépôt T7	Anisaldéhyde

3.2.5 Analyse Quantitative

Les premières méthodes utilisées pour l'analyse quantitative des valépotriates ont été la titrimétrie, la chromatographie sur couche mince (CCM) et la chromatographie en phase gazeuse (GC).

Cependant, la chromatographie liquide haute performance (HPLC) est désormais la méthode de référence.

Le principe de l'HPLC est l'analyse d'un échantillon dissous dans un fluide appelé phase mobile qui parcourt un tube appelé colonne. Celle-ci peut contenir des granulés poreux (colonne remplie) ou être recouverte à l'intérieur d'un film mince (colonne capillaire). Dans les deux cas, la colonne est appelée phase stationnaire. A l'instant initial, le mélange à séparer est injecté à l'entrée de la colonne où il se dilue dans la phase mobile qui l'entraîne à travers la colonne. Il s'agit du phénomène de rétention. Les constituants sont ainsi élués de la colonne les uns après les autres et donc séparés. Un détecteur placé à la sortie de la colonne couplé à un enregistreur permet d'obtenir un tracé appelé chromatogramme.

(ac-nancy-metz.fr)

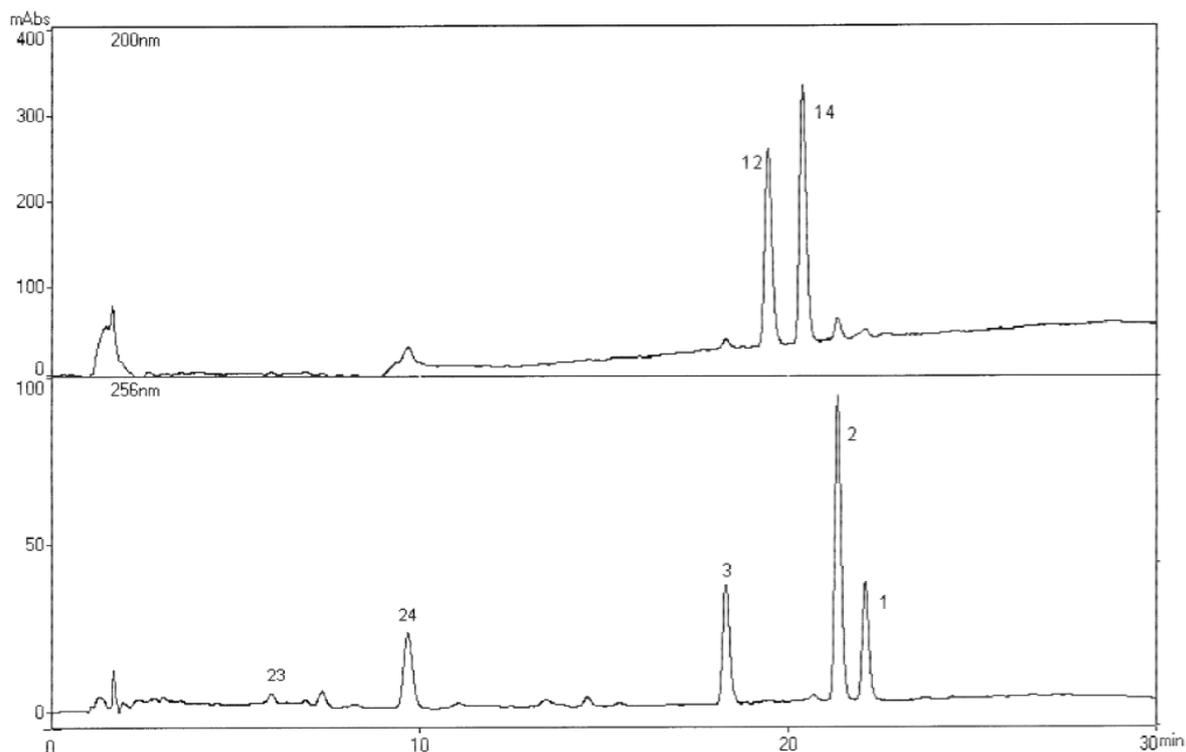


Figure 28 Chromatographie HPLC /UV à 200 et à 256 nm d'une mixture de valépotriates

Sur ce schéma d'intégration des pics d'élution, sont présents le didrovaltrate (13), l'isovaleroxyhydroxydidrovaltrate (14), le baldrinal (23), l'homobaldrinal (24), l'acévaltrate (3), l'isovatrate (2), et le valtrate (1).

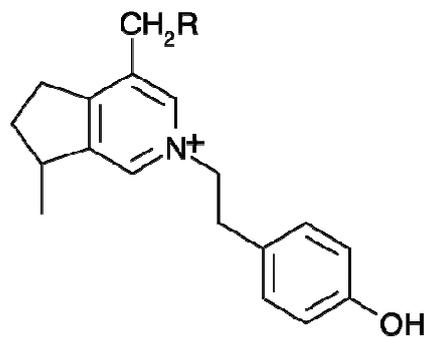
On peut également utiliser une HPLC couplée à un détecteur utilisant un spectromètre de masse (HPLC/MS). Il va séparer les constituants à analyser en utilisant leur rapport masse/charge.

(Bos *et al*, 2002)

3.3 Les Alcaloïdes

Ils sont présents en très faible quantité ce qui laisse à penser qu'ils ne sont probablement pas responsable de l'activité de la valériane.

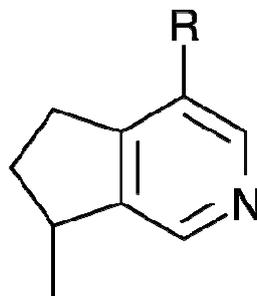
On retrouve :



l'alcaloïde principal (0,015%) avec R : H

l'alcaloïde secondaire (0,001%) avec R : OH

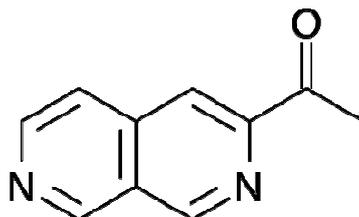
l' α -méthylpyrrolcétone



le valérianine avec R : CH₂OCH₃

l'actinidine avec R : CH₃

la naphtylridylméthylcétone



(Houghton, 1988) (Ghedira *et al*, 2008) (Riquett, 2007)

3.4 Les Lignanes

On retrouve chez *Valeriana officinalis* des lignanes en faible quantité. Les principaux lignanes sont :

8'-hydroxypinorésinol

pinorésinol-4-O- β -D-glucoside

8-hydroxypinorésinol-4'-O- β -D-glucoside

7,9'-monoépoxy-lignanes massonirésinol-4'-O- β -D-glucoside

4'-O- β -D-glucosyl-9-O-(6''-déoxysaccharosyl) olivil

berchemol-4'-O- β -D-glucoside

7,9' :7',9-diépoxy-lignanes pinorésinol-4,4'-di- β -O-D-glucoside

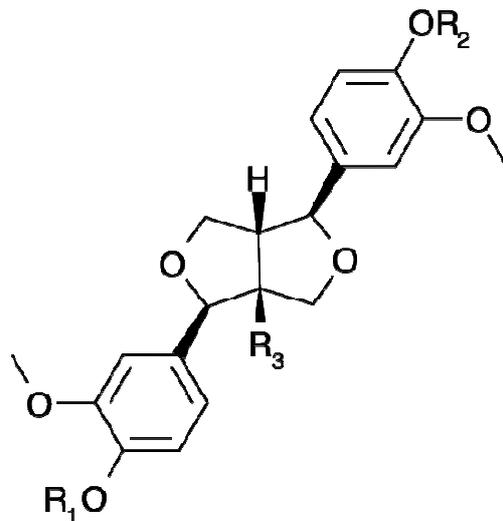


Tableau 17 : Liste des groupements chimiques intervenant dans la pharmacomodulation des lignanes et le nom des molécules finales obtenues

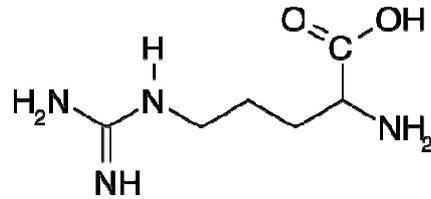
R1	R2	R3	Molécules obtenues
H	H	H	Pinorésinol
H	H	OH	8'-hydroxypinorésinol
H	β -D-glucose	Iv	Pinorésinol-4-O- β -D-glucoside

(Ghedira *et al*, 2008) (Schumacher *et al*, 2002)

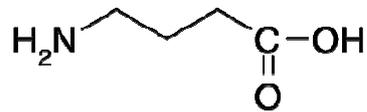
3.5 Autres constituants

Acides aminés :

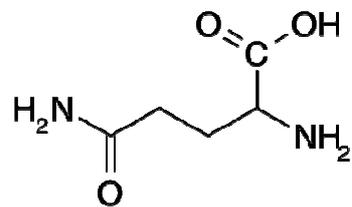
Arginine



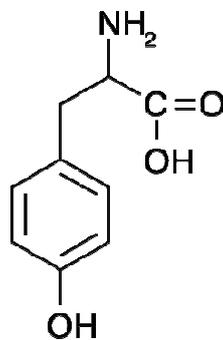
GABA



Glutamine



Tyrosine



Acides-phénols

Flavonoïdes

Valérosidatum

Acide chlorogénique

Acide caféique

Choline

β -sitosterol

Acides gras

Minéraux divers

(Ghedira *et al*, 2008) (Riquett, 2007)

3.6 Identification et Essais physico-chimiques

3.6.1 Identification

On mélange 0,2 g de racine de valériane récemment pulvérisée dans 5 ml de chlorure de méthylène. On agite à plusieurs reprises puis on filtre après 5 minutes. On rince le filtre avec 2 ml de chlorure de méthylène. On va ensuite chauffer au bain marie un tube à essai contenant le filtrat et le liquide de lavage jusqu'à évaporation totale du solvant. On va dissoudre le résidu dans 0,2 ml de méthanol et prendre 0,1 ml de cette solution dans laquelle on va ajouter puis agiter 3 ml d'un mélange à part égale d'acide acétique glacial et d'acide chlorhydrique. En 15 minutes, il va se développer une coloration bleue.

3.6.2 Essai

3.6.2.1 Chromatographie

On réalise une chromatographie sur couche mince en employant une plaque recouverte de gel de silice.

Solution à examiner : on utilise la solution obtenue lors de l'identification vue précédemment (résidu dissous dans 0,2 ml de méthanol).

Solution témoin : on dissous 2 mg d'aminobenzène et 2 mg de rouge Soudan dans 10 ml de méthanol

Les dépôts, soit 10 μ L de chaque solution, seront effectués sur la plaque en bandes de 20 mm sur 3 mm.

On va ensuite développer la chromatographie à deux reprises sur un parcours de 10 cm avec un mélange de 30 volumes d'acétate d'éthyle et de 70 volumes d'hexane.

La révélation s'effectuera avec 10 ml d'aldéhyde anisique pour une plaque de 200 mm, puis sous une température comprise entre 100 et 105 °C pendant 5 à 10 minutes.

3.6.2.2 Analyse du chromatogramme

La bande de migration de la solution à analyser présente une bande violet foncé correspondant à l'acide valérénique et parfois au dessus de cette dernière, une bande brun-gris correspondant au valtrate et à l'isovaltrate. Le Rf de la bande brun-gris est situé entre le Rf de la bande rose du rouge Soudan et celui de la bande orangée de l'aminobenzène.

On a une faible bande violette sur la solution à analyser correspondant à l'acide acétoxyvalérénique et dont le Rf est inférieur à la bande orangée de l'aminobenzène.

On trouve d'autres bandes colorées en gris entre le point de départ et la bande correspondant à l'acide valérénique, ainsi qu'un certain nombre de bandes violettes d'intensité variable dans la partie supérieure du chromatogramme.

Il peut apparaître avec la solution à examiner, une bande violette de faible intensité immédiatement au dessus du point de départ.

3.6.2.3 Matière Extractible

Il faut faire macérer pendant 2 heures 2,00 g de racine de valériane pulvérisée dans un mélange de 8 g d'eau et de 12 g d'alcool en agitant fréquemment, puis filtrer et faire évaporer au bain marie à siccité 5 g du filtrat et finir en desséchant à l'étuve à 100 - 105 °C. La masse du résidu n'est pas inférieure à 75mg, soit pas moins de 15 %.

3.6.2.4 Cendres sulfuriques

Déterminé sur 1,00 g de racine de valériane pulvérisée, le taux de cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 15 %.

3.6.2.5 Cendres insolubles dans l'acide chlorhydrique

Le taux de cendres insolubles dans l'acide chlorhydrique n'est pas supérieur à 7 %.

3.6.2.6 Matières organiques étrangères

Le taux ne doit pas être supérieur à 5%

(OMS, 1999) (Pharmacopée Française, X^{ème} Edition, 1987)

4 ACTIVITES ET USAGES DE LA VALERIANE

4.1 Pharmacologie

4.1.1 Interactions avec les récepteurs de la sérotonine

La découverte d'interactions d'extraits de valériane avec des récepteurs à la sérotonine est assez récente. La sérotonine est bien connue pour moduler le cycle veille-sommeil et le rythme circadien au niveau du cerveau humain. Ce neurotransmetteur, également appelé 5-hydroxytryptophane (5-HT), agit sur différents types de récepteurs classés en 7 groupes de 5HT₁ à 5HT₇, chaque sous groupe pouvant avoir des sous classes A, B ...

La valériane agirait différemment selon son solvant d'extraction et selon le type de récepteur avec lequel elle interagit. En effet, extraite par le méthanol, elle ne présente aucune affinité avec les récepteurs de la sérotonine 5-HT_{1a}. Par contre, la valériane extraite avec les solvants dichlorométhane et pétrole éther a une forte liaison avec les récepteurs 5-HT_{5a}. Cette découverte pourrait représenter un nouveau mécanisme d'action et l'affinité pourrait être corrélée avec la teneur en acide valérénique présent en plus ou moins grande quantité en fonction de la nature du solvant d'extraction.

L'extrait de valériane ainsi que l'acide valérénique seraient des agonistes partiels de ces récepteurs sérotoninergiques de type 5a. Ils sont exprimés dans plusieurs régions cérébrales, incluant de nombreuses composantes de la régulation du cycle circadien, à savoir le noyau suprachiasmatique, les feuillets intergénéculés, et les noyaux du raphé médian et dorsal. Ces récepteurs pourraient jouer un rôle dans la régulation sérotoninergique du cycle circadien.

(Dietz *et al*, 2005) (Schumacher *et al*, 2002) (pharmacorama.com)

4.1.2 Interactions avec les récepteurs du glutamate

Le glutamate est le neuromédiateur excitateur le plus répandu du système nerveux central. Ses effets sont médiés par deux types de récepteurs :

- les récepteurs ionotropiques (récepteurs canaux) iGluR : NMDA, AMPA, récepteurs kaïnates KA
- les récepteurs métabotropiques mGluR de type I, II et III

La décroissance de la transmission stimulant le SNC par modulation des récepteurs du glutamate est une approche alternative en vue d'un effet anxiolytique ou hypnotique.

La valériane interagit avec les récepteurs NMDA et KA en présence d'agonistes des récepteurs ionotropiques ; en présence de ligands des récepteurs métabotropiques, elle montre une interaction significative avec les récepteurs de type I et II. L'acide valérénique interagit spécifiquement avec les mGluR de type I.

Cependant, certains facteurs tels que le solvant d'extraction ou la stabilité des extraits déterminent la sélectivité pour l'interaction aux récepteurs du glutamate. En effet, des extraits hydroalcooliques vont interagir sélectivement avec les mGluR de type I, alors que l'on ne retrouve pas cette interaction avec les extraits aqueux de valériane.

(Del Valle-Mojica *et al*, 2011)

4.1.3 Interactions avec les récepteurs de l'adénosine

L'adénosine est un nucléoside (adénine + noyau ribose) qui exerce ses effets via des récepteurs de type A₁, A₂ (A_{2A} et A_{2B}), A₃. Les effets de l'adénosine sont complexes et peuvent avoir des effets inverses selon le type de récepteur stimulé. Les effets seront d'ordre cardiovasculaire, bronchique, ou centraux.

Au niveau central, la stimulation des récepteurs A₁ entraîne un effet sédatif et anticonvulsivant, alors que la stimulation des récepteurs A₂ engendre des effets complexes de type stimulant.

A partir de l'analyse d'extraits de racine de valériane *Valeriana officinalis* de différente polarité, on constate que des extraits polaires activent les récepteurs A₁ (avec une activité d'agoniste partiel), alors que des extraits apolaires montrent une activité d'agoniste inverse ou d'antagoniste vis à vis des récepteurs A₁.

L'isovaltrate, un constituant lipophile de la valériane, présente donc une forte activité d'agoniste inverse des récepteurs A₁.

A ce jour, les effets réels de la valériane sur les récepteurs de l'adénosine ne sont pas encore élucidés, cependant, l'utilisation d'extraits aqueux de valériane dans le but d'un effet sédatif semble logique à la vue des actions des extraits hydrophiles et lipophiles sur les récepteurs de l'adénosine.

(Lacher *et al*, 2007)

Des constituants de la valériane appartenant à la famille des lignanes ont été retrouvés comme ligand des récepteurs A_1 . Le lignane 4'-O- β -D-glucosyl-9-O-(6''-déoxysaccharosyl) olivil est en effet un agoniste partiel des récepteurs A_1 . L'effet de cette molécule sur les récepteurs de l'adénosine pourrait contribuer à l'action pharmacologique de la valériane.

(Müller, 2001)

Une autre étude a comparé l'interaction d'extraits de valériane *Valeriana officinalis*, de houblon *Humulus lupulus* et d'une combinaison des deux extraits.

Le houblon, plante traditionnellement utilisée dans les troubles du sommeil et dans l'anxiété, est justement assez souvent retrouvé en association avec d'autres plantes aux vertus identiques, notamment la valériane.

La combinaison utilisée dans cette étude correspond à l'extrait Ze 91019. Il s'agit d'une combinaison fixe de 250 mg de valériane et de 60 mg de houblon par comprimé. Les deux plantes sont extraites par le solvant méthanol 45% (m/m). On retrouve notamment cette association d'extraits dans les spécialités pharmaceutiques suivantes :

Redormin®, commercialisée par le laboratoire Zeller Médical en Suisse

Alluna®, commercialisée par le laboratoire Glaxo Smith Kline aux Etats-Unis

Ivel®, commercialisée par le laboratoire Kanoldt Arzneimittel en Allemagne

Les différents tests de liaison aux récepteurs de l'adénosine indiquent ici également que la valériane présente une activité d'agoniste partiel pour les récepteurs A_1 , quelque

soient les lots du fabricant utilisés. Au contraire, les extraits de houblon apparaissent comme ayant des propriétés antagonistes aux récepteurs A₁.

Par ailleurs, la combinaison valériane / houblon possède bien des propriétés agonistes partiels au niveau des récepteurs A₁.

En conclusion, l'activité agoniste partiel au niveau des récepteurs A₁ pourrait jouer un rôle dans l'induction du sommeil. Il semblerait cependant que le houblon soit actif par d'autres mécanismes impliquant d'autres cibles pharmacologiques comme le GABA.

(Müller, 2002) (American Botanical Council, 2001) (Zeller Medical, 2009)

4.1.4 Interactions avec les récepteurs du GABA

Le GABA, ou acide gamma aminobutyrique, est le neurotransmetteur inhibiteur le plus répandu du système nerveux central. Cet acide aminé est donc l'opposé du glutamate aux propriétés stimulantes. Il faut préciser que ce neuromédiateur agit de façon non exclusive sur des récepteurs appelés GABA également.

Ces récepteurs sont de 2 types :

- Les récepteurs canaux ou ionotropes GABA_A, à réponse rapide
- Les récepteurs GABA_B ou métabotropes liés aux protéines G, à réponse plus lente. Ils sont constitués par 7 hélices transmembranaires.

Les récepteurs GABA_A sont formés d'un hétéro pentamère transmembranaire formé de 5 sous unités glycoprotéiques (deux α , une β et une γ ou δ) disposées autour d'un canal central.

Ce récepteur canal est perméable aux ions chlorure et le GABA est son médiateur essentiel. Il va entraîner une entrée d'ions chlorure dans le canal. Cette hyperpolarisation va diminuer la fréquence des potentiels d'action. Une surstimulation entrainera cependant une désensibilisation du récepteur GABA_A.

Le médiateur GABA n'est pas la seule molécule pouvant agir sur le récepteur du même nom. Les benzodiazépines, les barbituriques, certains anesthésiques généraux, l'alcool ont des sites de fixation sur le récepteur GABA_A, mais différents de ceux du neuromédiateur. Ces différentes substances favorisent l'effet du GABA seulement en sa présence. Des études ont été réalisées pour vérifier les effets GABAergiques de la valériane ainsi que l'action in vivo de l'acide valérénique en tant que substrat des récepteurs GABA_A.

L'action anxiolytique de la drogue a été testée sur des souris par la biais de différents moyens : test du choix lumière/obscurité, test du labyrinthe surélevé.

In vitro, les résultats indiquent que l'acide valérénique et le valérénol interagissent allostériquement avec les sites de liaisons des benzodiazépines et du GABA au niveau des récepteurs GABA_A, et plus spécifiquement, les effets des extraits de valériane sont exécutés par les récepteurs GABA_A formés de la sous unité β_3 .

(Benke *et al*, 2009)

A contrario, l'utilisation d'une sous unité β_1 à la place d'une β_3 réduit drastiquement la stimulation du GABA. La concentration seuil d'acide valérénique utilisée lors de ces modulations d'activité se situe dans la fourchette de la concentration plasmatique estimée chez l'humain. À forte concentration, l'acide valérénique active le récepteur GABA_A directement et va également agir sur le canal par un possible mécanisme de blocage en position ouverte.

(Khom *et al*, 2007)

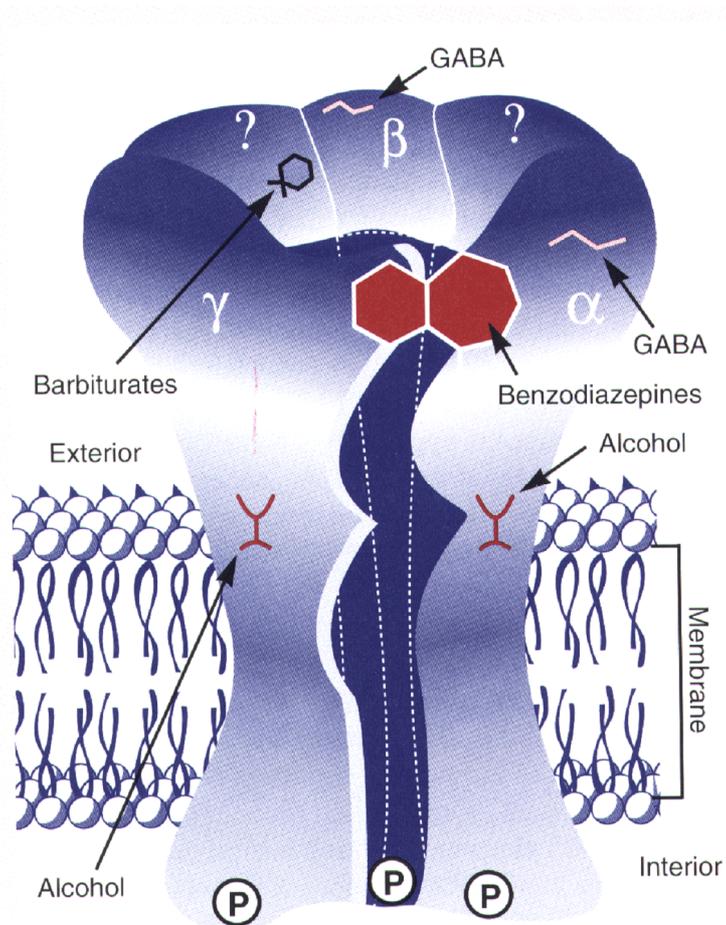


Figure 29 : Récepteur GABA_A (Davies, Ph.D.)

Sur ce schéma représentant un récepteur canal GABA_A, on retrouve bien les sous-unités, le canal chlore ainsi que les sites de fixation des différentes molécules interagissant avec le GABA.

4.2 Les Essais Cliniques

4.2.1 Généralités et problématiques des essais cliniques

Parmi les études cliniques retrouvées dans la littérature, la plupart présente des limites à leur interprétation. Aucun essai clinique ne possède exactement les mêmes critères d'étude, ce qui rend d'autant plus difficile en phytothérapie les comparaisons et les extrapolations de l'étude, ainsi que l'analyse pertinente des résultats.

En compilant les différentes méthodologies d'études, il ressort plusieurs problématiques pouvant en partie mettre en cause la validité de l'étude.

4.2.1.1 Problèmes liés aux études cliniques elles-mêmes

- Études parfois sans versus placebo
- Études rarement multicentriques
- Études parfois non randomisées
- Utilisation non systématique d'études en aveugle (simple ou double aveugle)
- Taille des échantillons souvent réduite (problème de représentativité)
- Perspicacité des critères d'inclusion (choix en fonction du sexe, de l'âge)
- Pas de contrôles pré-test (notamment le contrôle de l'apport en caféine avant le test)
- Temps de « fenêtre thérapeutique » parfois insuffisant lors d'études croisées
- Études réalisées sur des périodes très courtes (études basées sur une seule prise)
- Pas d'utilisation de méthodes statistiques

4.2.1.2 Problèmes liés à l'évaluation des troubles du sommeil

- Quels paramètres du sommeil doivent être pris en compte ?
 - o Temps total du sommeil
 - o Temps d'endormissement
 - o Temps du sommeil à ondes lentes (sommeil réparateur)
 - o Nombre de réveils nocturnes
 - o Qualité du sommeil
- Évaluation objective ou subjective du sommeil
- Problèmes de variations dans les outils utilisés pour mesurer objectivement les paramètres du sommeil (électroencéphalographie, électrooculogramme, électromyogramme...)

4.2.1.3 Problèmes liés à la plante

- Manque d'informations concernant la méthode d'extraction, l'origine de la plante et sa méthode de culture, la période de récolte
- Utilisation d'échantillons non standardisés
- Problème de corrélation entre la composition de la plante souvent inconnue et son efficacité ou son inefficacité clinique
- Problème du masquage de l'odeur puissante de la valériane qui indique s'il s'agit de la valériane ou du placebo lors d'études en aveugle.

(Stevinson et Ernst, 2000) (Bent *et al*, 2006) (Taibi *et al*, 2007) (Fernández-San-Martín, 2010)

4.2.2 Quelques notions sur le sommeil et l'insomnie

4.2.2.1 Le sommeil

Le sommeil est composé d'une alternance de phases dites « lentes » et « paradoxales ».

Le sommeil « lent » est divisé en 4 stades, du plus léger au plus profond. Il correspond au ralentissement du fonctionnement du système nerveux central. Ce sommeil permet une fonction de repos, de restauration cellulaire et de maintien de la température centrale. Une perturbation de ce sommeil « lent » ne permet plus la récupération globale du corps et de l'esprit nécessaire au bon état physique et intellectuel lors du cycle d'éveil suivant. Le sommeil lent profond réparateur est plus abondant en début et milieu de nuit.

Le sommeil « paradoxal » est un état où le tonus musculaire est aboli alors que le cerveau est aussi actif qu'au stade d'endormissement, lorsque le dormeur est réveillé au moindre bruit. Il s'agit de la période onirique. On constate des mouvements oculaires en salves appelés mouvements oculaires rapides. L'homme présente des érections pénienes, la femme des érections clitoridiennes et un afflux de sang vaginal. De très brèves contractions, voire de petits mouvements des extrémités sont observés. Le pouls, la pression artérielle et la respiration présentent une grande instabilité.

L'alternance veille-sommeil résulte d'un processus actif impliquant notamment le système réticulé activateur. Elle est contrôlée par :

- le processus circadien (rôle d'horloge biologique interne) : il est synchronisé grâce à une hormone cérébrale, la mélatonine, dont le rythme de sécrétion

dépend de facteurs génétiques (sujets du soir ou du matin) et de stimuli externes (luminosité, température, stimuli environnementaux divers)

- le processus homéostatique : la propension au sommeil s'accroît pendant la journée puis diminue au cours de la nuit.

4.2.2.2 L'insomnie

L'insomnie désigne un symptôme d'affection psychique, somatique ou de trouble psychologique, voire, rarement, un trouble spécifique et autonome.

Elle est définie par le sentiment que rapporte le patient d'avoir des difficultés à s'endormir, d'avoir un sommeil écourté, léger, discontinu, insuffisamment réparateur, malgré des conditions environnementales adéquates.

Physiologiquement, le vieillissement se manifeste par un sommeil plus léger sur des périodes plus brèves et par la mémorisation des phases physiologiques de réveil.

Les facteurs de risque sont l'âge, le sexe féminin, les comorbidités, l'abus de substances addictives, le stress ...

Les insomnies sont classées en deux catégories :

- Les insomnies occasionnelles, les plus fréquentes :
 - o insomnie par mauvaise hygiène du sommeil : liée à l'usage de substances psychostimulantes (café, alcool), aux activités stimulantes (ordinateur, télévision) ou fatigantes (sport) juste avant le coucher, au coucher à des heures irrégulières, sieste ...
 - o insomnie liée à des facteurs environnementaux : bruit, lumière, température.

- insomnie réactionnelle : liée à un stress (deuil, séparation, examen), cessant généralement avec l'arrêt de ce dernier ou l'accoutumance au facteur stressant ; mais également susceptible de se chroniciser.
 - insomnie de rebond : d'origine iatrogène, elle suit l'arrêt brutal d'un traitement hypnotique.
 - insomnie organique : liée à une douleur transitoire.
- Les insomnies chroniques :
- insomnie psychophysiologique : liée à un conditionnement négatif (angoisse de performance quant au sommeil).
 - insomnie organique : liée à une affection neurologique, un traumatisme crânien, un AVC, une insuffisance cardiaque ...

Les insomnies peuvent être d'origine

- pathologique : l'insomnie peut accompagner une pathologie psychologique ou somatique dont elle constitue un symptôme. Elle peut également résulter de troubles affectant le sommeil : parasomnies (somnambulisme, terreurs nocturnes, somniloquie), syndrome des jambes sans repos, apnée du sommeil ...
- iatrogène ou exogène : la consommation de médicaments psychostimulants, de substances riches en caféine, l'abus de tabac, la consommation de drogues....

Le diagnostic clinique repose tout d'abord sur l'interrogatoire du patient et du conjoint, puis sur l'analyse d'un agenda du sommeil.

Divers examens peuvent être pratiqués par la suite pour étudier plus objectivement le sommeil du patient.

- La polysomnographie consiste à enregistrer au cours du sommeil de nombreuses variables physiologiques (rythmes cardiaque et respiratoire, électro encéphalogramme, activité musculaire des bras et des jambes) afin de préciser la réalité des troubles du sommeil et d'en déterminer l'origine. L'examen se pratique bien entendu après un arrêt des hypnotiques d'au moins 15 jours.
- L'actimétrie détecte quant à elle les mouvements nocturnes grâce à un appareil porté de la même manière qu'une montre. Cet examen permet d'obtenir une bonne représentation du rythme veille-sommeil, de visualiser les périodes de mouvements nocturnes ainsi que l'architecture du sommeil. Il est réalisé sur une période d'une semaine.

(Le Moniteur des Pharmacies, Sept 2011) (Site Internet de l'INSV : Institut National du Sommeil et de la Vigilance)

4.2.3 Étude de la valériane

4.2.3.1 Essais cliniques en revue

Depuis plusieurs décennies, la valériane a été fréquemment testée lors d'essais cliniques. Le tableau suivant récapitule d'ailleurs les essais cliniques de ces quinze dernières années en compilant des données telles que la méthode d'étude utilisée, les produits testés, la durée du traitement, les paramètres mesurés et bien entendu, les résultats obtenus.

Tableau 18 : Liste d'études cliniques de la Valériane et leurs résultats (Taibi *et al*, 2007) (Taibi *et al*, 2009)

Etude, Date	Echantillons avec troubles du sommeil	Méthodes	Produits testés	Durée de traitement	Paramètres mesurés	Résultats
Vorbach <i>et al</i> , 1996	Oui	PDB, RCT	* Valériane 600mg * Placebo	28 nuits	SF-B	Pas de différence significative avec le placebo
Kuhlmann <i>et al</i> , 1999	Non	PDB, RCT	* Valériane 600mg * Placebo	14 nuits	VIS-M, VIS-A	Pas de différence significative avec le placebo
Donath <i>et al</i> , 2000	Oui	PDB, RCT, C/O	* Valériane 600mg * Placebo	14 nuits	PSG, journal et questionnaire du sommeil	Pas de différence significative avec le placebo
Dorn, 2000	Oui	DB, RCT	* Valériane 600mg * Oxazépam 10mg	28 nuits	SF-B	↑ de la qualité du sommeil avec la valériane versus ligne de base pas de différence significative entre valériane et oxazépam
Ziegler <i>et al</i> , 2002	Oui	DB, RCT	* Valériane 600mg * Oxazépam 10mg	42 nuits	SF-B	↑ de la qualité du sommeil avec la valériane versus ligne de base pas de différence significative entre valériane et oxazépam
Coxeter <i>et al</i> , 2003	Oui	PDF, n-of-1 design	* Valériane 450mg * Placebo	7 nuits	Journal du sommeil	Pas de différence significative avec le placebo
Diaper and Hindmarch, 2004	Oui	PDB, RCT, C/O	* Valériane 300mg * Valériane 600mg * Placebo	1 nuit	PSG, LSEQ	Pas de différence significative avec le placebo
Taibi <i>et al</i> , 2009	Oui	PDB, RCT, C/O	* Valériane 300mg * Placebo	14 nuits	PSG, Actigraphie, WASO, journal et questionnaire du sommeil, SL, SQ	Pas de différence significative avec le placebo

Abréviations utilisées : **PDB** : étude en double aveugle versus placebo ; **RCT** : étude clinique randomisée ; **C/O** : étude croisée ; **n-of-1 design** : étude basée sur un patient unique considéré comme l'échantillon entier ; **DB** : double aveugle ; **PSG** : polysomnographie ; **LSEQ** : questionnaire d'évaluation du sommeil de Leeds ; **SF-A** : évaluation de la qualité du sommeil de la nuit passée ; **SF-B** : évaluation de la qualité du sommeil de deux semaines d'étude ; **WASO** : réveils après endormissement ; **SL** : durée d'endormissement ; **SQ** : qualité du sommeil

4.2.3.2 Etude détaillée Taibi *et al*, 2009

Nous allons étudier en détail la dernière étude clinique du tableau précédent qui a comparé les effets de la valériane face à un placebo. Cette étude, très récente (2009) et utilisant une méthodologie rigoureuse ainsi que plusieurs outils de mesure, présente l'avantage d'étudier le sommeil aussi bien par des moyens d'enregistrement très sophistiqués que par les impressions de la nuit passée notées chaque jour.

Le but de l'essai est de déterminer si un traitement en dose unique ou en prises répétées chaque soir 30 minutes avant le coucher pendant 2 semaines améliore certains paramètres du sommeil, en supposant que l'administration de valériane améliorerait les impressions subjectives des personnes testées ainsi que les mesures de polysomnographie.

Les principaux critères étudiés sont :

- Les réveils après endormissement
- L'efficacité du sommeil
- L'actigraphie (surveillance du rythme veille/sommeil)
- La polysomnographie (examen enregistrant de nombreux paramètres du sommeil)
- La durée d'endormissement
- La qualité du sommeil

Il s'agit d'une étude croisée randomisée, en double aveugle et versus placebo. Les critères d'inclusion ont été de choisir des femmes souffrant d'insomnie en bonne santé,

âgées entre 55 et 80 ans, au minimum 5 ans post ménopause, sans traitement hormonal ni troubles médicaux ou psychiatriques. Le choix de ne retenir que des sujets de sexe féminin se justifie par le fait que les femmes sont plus sujettes à l'insomnie en vieillissant.

Il faut qu'elles présentent également une durée d'endormissement supérieure à 30 minutes ou des réveils nocturnes plus de trois fois par semaine, et une plainte de somnolence diurne. Ont été exclues les personnes consommant excessivement de l'alcool, du tabac et du café.

Les capsules molles à avaler étaient d'apparence et d'odeur identiques afin de limiter au maximum l'identification et de respecter la prise en double aveugle.

On retrouve une évaluation du sommeil en laboratoire et au domicile des sujets.

Afin d'apprécier le ressenti du sommeil des participants au laboratoire du sommeil, un questionnaire leur a été remis chaque matin dans lequel ils reportaient leur temps au lit, l'heure du lever, ainsi que l'estimation personnelle de la durée d'endormissement et des réveils après endormissement.

Les participants ont eu également l'occasion de noter sur une échelle de 1 à 9 leur qualité de sommeil ressentie.

En ce qui concerne les enregistrements polysomnographiques proprement dits, des électrodes ont été placées de manière à obtenir les électroencéphalographies (EEG), électrooculogrammes (EOG) et électromyogrammes (EMG).

A leur domicile, les participants ont complété un enregistrement de deux semaines de sommeil pendant la phase de screening et tout au long de chaque phase d'étude. Les

paramètres pris en compte étaient le temps au lit, l'heure du lever, le temps d'endormissement, les réveils après endormissement et la qualité du sommeil.

Ils ont également utilisé un actigraphe porté au poignet, permettant l'obtention d'un enregistrement objectif du sommeil, même à la maison.

Les résultats auto rapportés au laboratoire ne diffèrent pas significativement entre la valériane et le placebo ou ne sont pas significativement augmentés par rapport à la ligne de base après une dose unique ou après deux semaines de prise nocturne journalière. Il en est de même pour les résultats obtenus au domicile des patients, dans leur environnement habituel.

La durée d'endormissement ressentie à la maison a été significativement plus courte lors de la seconde semaine d'analyse, cependant la baisse concerne aussi bien la valériane que le placebo.

Avec les résultats objectifs de polysomnographie, la durée d'endormissement, les réveils nocturnes et l'efficacité du sommeil ne diffèrent pas non plus significativement entre la valériane et le placebo. Il n'y a pas non plus de différence au niveau de l'architecture du sommeil.

Enfin, les résultats actigraphiques obtenus au domicile des patients ne montrent également pas de différences significatives au niveau de l'efficacité du sommeil et des réveils nocturnes.

La durée d'endormissement n'a pas été prise en compte par les résultats actigraphiques car elle est généralement sous estimée chez les personnes insomniaques.

Discussions et interprétations :

Aussi bien après une dose unique, qu'après un traitement continu de deux semaines, les résultats polysomnographiques, actigraphiques ainsi que ceux directement perçus par les participants ne prouvent une supériorité statistique de la valériane face à un placebo.

La durée d'endormissement enregistrée au domicile des participants est améliorée aussi bien pour la valériane que pour le placebo. Le fait d'être dans son environnement habituel doit favoriser cette donnée.

Étonnamment, un plus grand nombre de réveils nocturnes a été observé après deux semaines de traitement par valériane qu'avec placebo. Il s'agirait d'un potentiel effet paradoxal de la valériane, déjà observé dans la littérature.

Des trois méthodes de contrôle utilisées, toutes concordent sur le fait que le problème majeur de ces femmes âgées insomniaques est le maintien du sommeil plus que l'endormissement, problème malheureusement amplifié physiologiquement avec l'âge. La raison est peut être d'origine pharmacocinétique : le pic de concentration d'acide valérénique se situe une heure après la prise, mais cette concentration devient non détectable au delà de quatre heures.

Bien que l'échantillon test soit de taille plutôt réduite et que les critères d'inclusion se sont limités aux femmes âgées, le manque d'efficacité de la valériane pour améliorer le

sommeil est clair ; une conclusion cohérente avec la plupart des études recensées précédemment. (Taibi *et al*, 2009)

4.2.3.3 Etude complémentaire Barton *et al*, 2011

Le but de ce second essai est de déterminer si la prise quotidienne pendant 8 semaines de valériane officinale pourrait améliorer le sommeil de patients qui subissent un traitement anticancéreux. Il s'agit d'une étude randomisée, versus placebo et en double aveugle.

Les critères d'étude sont basés sur l'Index de Qualité de Sommeil de Pittsburgh (PSQI) que l'on retrouve en détail en annexe 3. Les questionnaires ont été réalisés en début d'étude, à 4 semaines, et en fin d'étude à 8 semaines.

A la vue des résultats obtenus, cette étude a échoué à identifier une amélioration significative de la qualité du sommeil tout comme l'étude précédente de Taibi *et al*. de 2009, même si, par rapport à cette dernière, l'échantillon était plus vaste (227 personnes) et la durée de l'étude plus longue (8 semaines).

(Barton *et al*, 2011)

4.2.4 Étude de la Valériane associée au Houblon

4.2.4.1 Choix du houblon comme plante complémentaire

Parmi les autres plantes réputées sédatives, peu ont fait l'objet d'études cliniques sérieuses. Le houblon est la plante qui a été le plus testée en association avec la valériane. À la différence de cette dernière qui agit sur les récepteurs de l'adénosine et du GABA, le houblon aurait plutôt une action au niveau des récepteurs de la mélatonine. Des extraits méthanoliques de houblon ont en effet montré une liaison aux récepteurs de la mélatonine. Des essais chez des souris ont mis en avant une baisse de la température corporelle d'origine centrale, comparable à celle induite par la mélatonine. Les effets inducteurs de sommeil du houblon pourraient donc être régis par cette action mélatoninomimétique au niveau du rythme circadien.

(Brattström, 2007)

4.2.4.2 Etude détaillée Koetter *et al*, 2007

Il s'agit de déterminer si l'association de la valériane et du houblon présente une efficacité supérieure à la prise de valériane seule ou à un placebo chez des patients souffrant de troubles du sommeil d'origine non organique lors d'un traitement de 4 semaines.

C'est une étude prospective randomisée, double aveugle, versus placebo. Les critères d'inclusion sont larges : hommes ou femmes âgés de plus de 18 ans et souffrant d'une durée d'endormissement de plus de 30 minutes. Ont été exclues toutes personnes atteintes de troubles sévères (anémie, asthme, insuffisances organiques diverses...) et utilisant des médicaments pouvant interagir avec l'étude (hypnotiques, sédatifs,

tranquillisants, antihistaminiques, médicaments à visée centrale, bêta bloquants...). Dix personnes ont été réparties dans chacun des trois groupes d'études.

Les extraits utilisés sont fabriqués à partir du méthanol (45% m/m) avec un ratio quantité de drogue / extrait obtenu de 5.3:1 pour la valériane et de 6.6:1 pour le houblon. Ils contiennent une combinaison fixée de 250mg de valériane et 60mg de houblon (mélange appelé Ze 91019). La prise était de 2 comprimés le soir.

L'enregistrement des paramètres du sommeil a été fait au moyen d'un système de monitoring transportable à domicile. Les patients sélectionnés ont subi avant le début de l'étude une nuit d'enregistrement afin d'estimer la durée d'endormissement. Ce protocole a été réitéré 1 à 2 semaines plus tard pour confirmer la durée d'endormissement prolongée initiale.

Ensuite, les patients ont pu commencer l'étude en recevant l'échantillon inconnu pendant 4 semaines au terme desquelles un troisième hypnogramme a été réalisé.

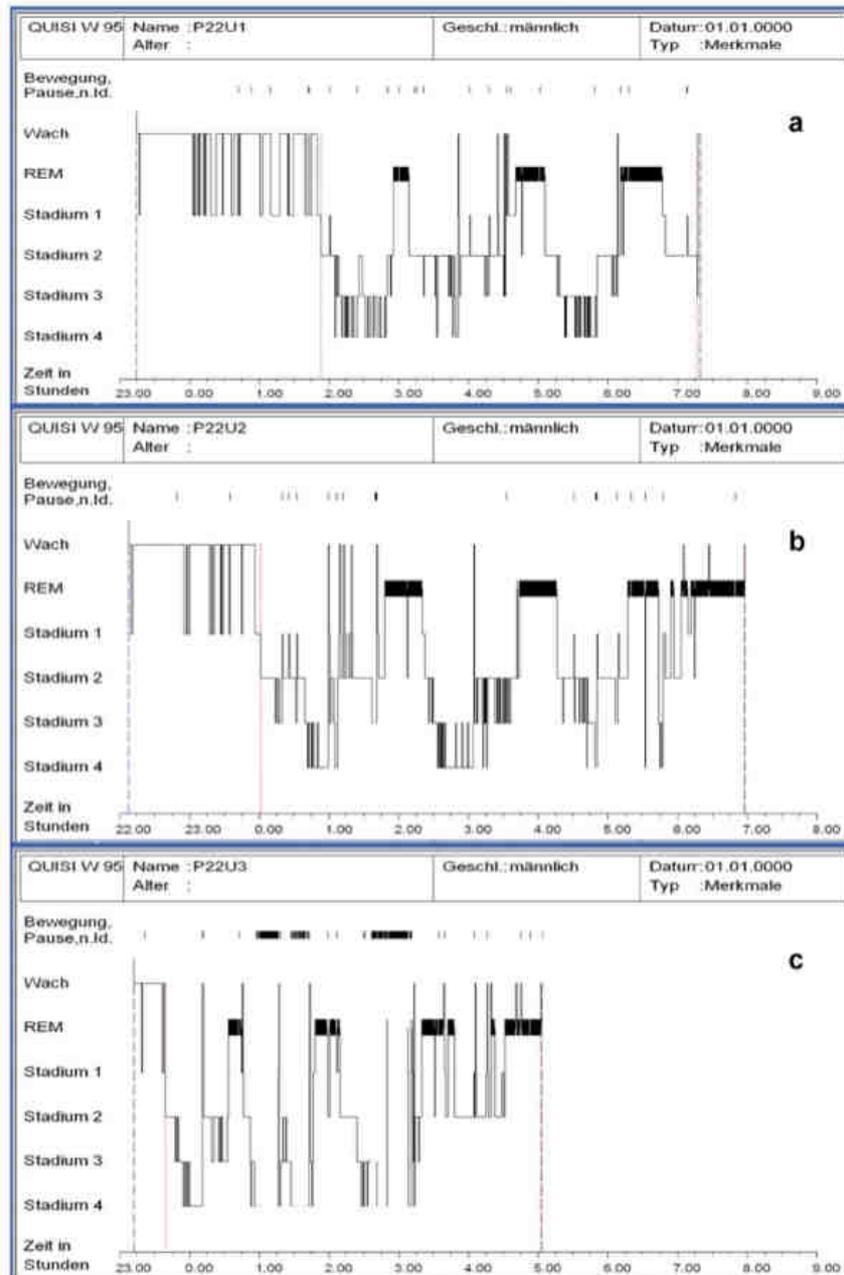


Figure 30 : Enregistrement du sommeil chez un insomniaque pour confirmer les critères d'inclusion (a et b) et le résultat après 4 semaines de traitement (c) (Koetter *et al*, 2007)

Sur cette figure, on constate une diminution de la durée d'endormissement après les 4 semaines de traitement.

L'analyse statistique révèle que l'association valériane et houblon est significativement supérieure au placebo pour réduire la latence d'endormissement.

Concernant le sommeil à ondes lentes et l'impression clinique globale, l'association est également statistiquement supérieure par rapport au placebo.

Les autres résultats (durée du sommeil, réveils après endormissement) n'ont cependant pas de différence significative.

Les patients ayant reçu l'extrait de valériane seule, bien qu'ils aient présenté quelques améliorations lors de la durée d'endormissement, ont échoué à atteindre une différence significative avec le placebo. La différence entre l'extrait de valériane pure et celui associé avec le houblon n'est pas non plus significative.

La combinaison valériane et houblon est supérieure à l'action du placebo en raccourcissant la durée d'endormissement alors que la valériane seule n'est pas plus efficace que le placebo. Cette association de plantes n'est cependant pas d'action immédiate, l'efficacité hypnotique arrivant de façon progressive.

(Koetter *et al*, 2007) (Abourashed *et al*, 2004)

4.2.4.3 Étude complémentaire de la valériane associée au houblon : Morin *et al*, 2007

Cette seconde étude de 2005 aux méthodes similaires à celle précédente propose d'évaluer l'efficacité d'une combinaison de valériane et de houblon face à un antihistaminique sédatif (la diphénhydramine) et versus placebo. 184 patients ont pu suivre cette étude randomisée et multicentrique.

Les résultats obtenus montrent une amélioration modeste des paramètres subjectifs du sommeil aussi bien avec l'association valériane-houblon qu'avec la diphénhydramine. Le mélange valériane-houblon procure cependant une plus grande réduction, certes non significative, de la durée d'endormissement après 28 jours de traitement.

Les paramètres objectifs mesurés par polysomnographie ne montrent par contre pas d'amélioration par rapport au placebo. Cependant, les personnes des groupes valériane-houblon et diphénhydramine jugent leur insomnie moindre par rapport au groupe placebo, et surtout, les personnes ayant pris le mélange valériane-houblon jugent au delà des 28 jours de test leur qualité de vie comme significativement meilleure.

(Morin *et al*, 2005)

4.2.5 En résumé

La valériane et le houblon testés séparément présentent tous deux un manque évident de preuves justifiant leurs actions sédatives. Plusieurs études récentes sérieusement réalisées concordent à dire que la valériane seule n'est pas plus efficace qu'un placebo. (Fernández-San-Martín *et al*, 2010) (Sarris et Byrne, 2011)

Nous sommes donc en droit de nous interroger sur ces nouvelles découvertes qui remettent en question des indications revendiquées depuis plusieurs siècles ! Diverses raisons peuvent être évoquées :

- Les extraits de valériane devaient être consommés aussitôt après extraction, sans mise en forme galénique, ce qui laisse supposer la présence de valépotriates en plus grande quantité
- La société actuelle vit de plus en plus vite, tout doit être plus rapide, y compris le délai d'action des sédatifs dits de médecine alternative. De nombreuses personnes refusent ces traitements de phytothérapie sous prétexte qu'elles veulent dormir immédiatement
- L'avènement des benzodiazépines comme hypnotiques depuis les années 1970 a apporté aux personnes souffrant de troubles du sommeil une solution très efficace, d'action immédiate, à la facilité de prise déconcertante, rendant de fait obsolète et moins efficace les produits à base de plantes

Concernant le houblon, très peu d'essais cliniques ont été réalisés. Des essais *in vitro* et sur des animaux ont bien permis de découvrir certaines actions pharmacologiques encourageantes, mais on a vu chez la valériane que ces découvertes *in vitro* étaient loin

de s'affirmer in vivo lors d'essais cliniques. Les quelques travaux entrepris révèlent également un manque d'efficacité de la plante seule.

(Zanoli et Zavatti, 2008)

Au delà des critères de jugement objectifs qui ne sont pas systématiquement bénéfiques, l'association valériane-houblon semble toutefois apporter un gain substantiel en terme de durée d'endormissement, et surtout de qualité de vie perçue. On a donc une synergie entre ces deux plantes qui, même si elles n'agissent pas sur tous les paramètres du sommeil étudiés, apportent un réel bénéfice sur l'impression que ressent le patient sur son sommeil.

Les troubles du sommeil présentant assez souvent une composante d'origine psychologique, le fait simplement de percevoir une amélioration certaine de la qualité de son sommeil et de sa qualité de vie, justifie à lui seul le maintien et l'affirmation de la phytothérapie dans le traitement des troubles du sommeil. Les associations synergiques de plantes semblent être une voie de développement dans le conseil officinal particulièrement intéressante. On constate effectivement que dans le traitement des insomnies, la règle $1 + 1 = 3$ s'applique parfaitement !

(Salter et Brownie, 2010)

4.3 L'utilisation de la valériane

4.3.1 Les utilisations actuelles

Les indications actuelles découlent de l'usage traditionnel de la plante, de l'expérimentation en phytothérapie moderne, confirmée désormais par la pharmacologie.

Les pathologies principales concernées sont surtout d'ordre neuropsychiatrique : les états nerveux légers, l'anxiété légère, l'insomnie, les cures de désintoxication tabagique, la nervosité et les bouffées de chaleur liées à la ménopause.

En usage externe, l'huile essentielle valériane est utilisée en phytobalnéothérapie, permettant de soulager états nerveux et insomnie.

(Ghedira *et al*, 2008)

De plus, la valériane présenterait des effets antispasmodiques lors des manifestations systémiques des dysménorrhées. L'utilisation de valériane permettrait en effet de réduire la durée de la douleur induite par les dysménorrhées. La sévérité des symptômes associés est cependant autant réduite dans le groupe test que dans le groupe témoin. Les maux de tête, symptôme fréquemment retrouvé dans cette pathologie et résultant principalement de la contraction musculaire et du stress psychologique, ne semblent cependant pas diminuer à la dose utilisée dans l'étude. Etant donné les propriétés antispasmodiques et sédatives supposées de la valériane, de meilleurs résultats étaient attendus sur ce point particulier dans le groupe test. La valériane ne présente pas non plus d'effets sur les fluctuations de l'humeur fréquentes lors des périodes menstruelles.

L'utilisation de la valériane semble donc intéressant lors des manifestations douloureuses des dysménorrhées par la diminution de la sévérité des symptômes et de la douleur engendrée, et ce d'autant plus que l'usage de la valériane est très sûr et qu'il permettrait de limiter la consommation d'AINS (anti inflammatoires non stéroïdiens) aux effets secondaires loin d'être négligeables.

(Mirabi *et al*, 2011)

4.3.2 Posologie

La posologie utilisée varie selon la forme utilisée :

- infusion : 2 à 3 g/tasse plusieurs fois par jour
- poudre : de 0,5 à 4 g plusieurs fois par jour
- tisane : infusion de racine de valériane (150ml d'eau bouillante sur une cuillère à café rase (\pm 2,5g) ou sur une quantité équivalente en sachet : plusieurs fois par jour
- extrait sec : 3 ou 4 fois de 200 à 400 mg
- extrait fluide : de 2 à 3 gr, plusieurs fois par jour
- teinture : de 20 à 60 gouttes plusieurs fois par jour
- teinture mère : 1 cuillère à café plusieurs fois par jour

En usage externe, une centaine de grammes de racine en bain complet.

(Ghedira *et al*, 2008)

4.3.3 Les Spécialités disponibles

4.3.3.1 Valériane seule

Arkogélules Valériane®

Les gélules sont dosées à 350 mg d'extraits de racine de valériane.

La posologie usuelle chez l'adulte est de 2 gélules au dîner et de 2 gélules au coucher, jusqu'à 5 gélules si nécessaire. Chez l'enfant de 12 à 15 ans, la posologie est réduite à 1 gélule par prise au dîner et au coucher.

(Vidal, 2011)



Figure 31 : Arkogélules Valériane®

Elusanes Valériane®

Les gélules sont dosées à 200 mg d'extraits secs hydroalcooliques de racine.

La posologie usuelle est de 2 gélules le soir.

(Vidal, 2011) (Naturactive.fr)



Figure 32 : Élusanes Valériane®

4.3.3.2 Valériane en association avec d'autres plantes à visée calmantes et sédatives

Euphytose®

Ce médicament phytothérapeutique largement diffusé composé d'un mélange de 4 plantes est traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique des états anxieux et troubles du sommeil mineurs.

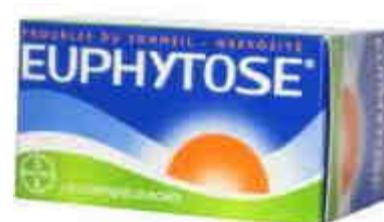


Figure 33 : Euphytose®

La posologie dans les états anxieux est d'une prise 3 fois par jour, à raison de 1 comprimé par prise chez l'enfant de 6 à 15 ans, et de 1 à 2 chez l'adulte.

Dans les troubles du sommeil, la posologie chez l'enfant est de 1 comprimé au dîner.

L'adulte complétera avec 1 comprimé supplémentaire au coucher.

Tableau 19 : Composition de l'Euphytose®

Plante	Partie Utilisée	Par comprimé
Valériane	Extrait sec hydroalcoolique de racine	50 mg
Passiflore	Extrait sec hydroalcoolique des parties aériennes	40 mg
Aubépine	Extrait sec aqueux des parties aériennes	10 mg
Ballote	Extrait sec des parties aériennes	10 mg

(Euphytose.fr)

Spasmine®

Il s'agit d'une association de 2 plantes traditionnellement utilisée dans le traitement symptomatique de la nervosité, notamment en cas de troubles légers du sommeil.



Figure 34 : Spasmine®

En cas de nervosité, la posologie chez l'enfant est de 1 comprimé 1 à 3 fois par jour. Chez l'adulte, la posologie peut être augmentée à 2 comprimés par prise.

Dans les troubles du sommeil, la posologie usuelle chez l'enfant est de 1 à 2 comprimés le soir au coucher et 2 à 4 comprimés chez l'adulte.

Tableau 20 : Composition de Spasmine®

Plante	Partie Utilisée	Par comprimé
Valériane	Extrait sec hydroalcoolique de racine	120 mg
Aubépine	Poudre de sommités fleuries	100 mg

Tranquital®

De même que Spasmine®, ce médicament est une association de 2 plantes traditionnellement utilisée dans le traitement symptomatique de la nervosité, notamment en cas de troubles légers du sommeil.



Figure 35 : Tranquital®

Tableau 21 : Composition de Tranquital®

Plante	Partie Utilisée	Par comprimé
Valériane	Extrait sec de racine	34,6 mg
Aubépine	Extrait sec	37,8 mg

Médiflor N°14 calmante, trouble du sommeil®

Ce sont des tisanes à laisser infuser 5 minutes, 3 à 5 fois par jour en cas de nervosité, à la fin du dîner et au coucher en cas de troubles du sommeil.



Figure 36 : Médiflor N°14®

Tableau 22 : Composition de Médiflor N°14®

Plante	Partie Utilisée	Par sachet
Valériane	Racines	360 mg
Passiflore	Tiges et feuilles	360 mg
Aubépine	Sommités fleuries	270 mg
Mélisse	Feuilles mondées séchées	180 mg
Tilleul	Inflorescences	180 mg
Bigaradier	Feuilles	450 mg

(laboratoire-mediflor.fr)

Lehning L72®

Ce médicament homéopathique est traditionnellement utilisé dans les troubles mineurs du sommeil et les troubles liés à l'anxiété et à l'hyperexcitabilité (émotivité, nervosité).

La posologie en cas de troubles mineurs du sommeil chez l'adulte est de 30 gouttes avant le dîner et 60 gouttes au



Figure 37 : Lehning L72®

coucher. En cas de nervosité, on rajoute 30 gouttes matin et midi.

Chez l'enfant de 2 à 15 ans, on prévoit d'administrer des quart ou des demi-doses selon l'âge.

Les gouttes s'administrent dans un peu d'eau, de préférence en dehors des repas, et sont à laisser en bouche quelques instants avant d'avaler.

Tableau 23 : Composition de Lehning L72®

Plante	Dilution Homéopathique
Sumbucus moschatus	3 DH
Oleum gaultheriae	4 DH
Cicuta virosa	4DH
Asa foetida	3 DH
Corydalis formosa	3 DH
Ignatia amara	4 DH
Valeriana officinalis	3 DH
Staphysagria	4 DH
Avena sativa	TM
Hyoscyamus	2 DH

(Lehning.com)

Biocarde®

Cette solution buvable contient un mélange de 6 plantes.

La posologie usuelle chez l'adulte dans les troubles légers du sommeil est de 15 gouttes au repas du soir et au coucher.

Chez l'enfant de 6 à 15 ans, la posologie est réduite à 6 gouttes par prise.

Chez l'adulte, la posologie est augmentée à 15 gouttes 3 fois par jour dans le traitement des palpitations.

Tableau 24 : Composition de Biocardé®

Plante	Partie Utilisée	Pour 100 ml
Aubépine	Extrait hydroalcoolique de sommités fleuries et de fruits	40 ml
Agripaume	Teinture de parties aériennes	15 ml
Valériane	Teinture de racines	15 ml
Avoine	Extrait hydroalcoolique de parties aériennes	10 ml
Mélisse	Extrait hydroalcoolique de parties aériennes	10 ml
Passiflore	Teinture de parties aériennes	10 ml
Titre alcoolique		63°

Calmotisan®

Cette spécialité thérapeutique se présente sous la forme de tisanes se laissant infuser 15 minutes à raison d'une tasse 3 fois par jour.



Figure 38 : Calmotisan®

Tableau 25 : Composition de Calmotisan®

Plante	Partie Utilisée	Par sachet
Mélisse	Feuille	300 mg
Valériane	Racine	300 mg
Passiflore		300 mg
Aspérul odorante		375 mg
Oranger amer	Feuille	150 mg

Coquelicot	Pétale	75 mg
------------	--------	-------

Somnidoron®

Ce médicament homéopathique est indiqué dans le traitement des troubles mineurs du sommeil, notamment en cas de difficultés d'endormissement.

La posologie usuelle est de 30 gouttes au coucher à diluer dans un peu d'eau et à garder quelques instants en bouche avant d'avaler.



Figure 39 : Somnidoron®

Tableau 26 : Composition de Somnidoron®

Plante	Dilution Homéopathique	Pour 30 ml
Coffea tosta	20 DH	10 ml
Stramonium	12 DH	10 ml
Valeriana officinalis	3 DH	10 ml
Titre alcoolique volumique		30 % V/V

(Weleda.fr)

(Vidal, 2011)

4.3.4 Profil de sureté

4.3.4.1 Effets secondaires

Les médicaments à base de racines de valériane sont généralement très bien tolérés. Les effets indésirables reportés sont rares, à savoir des troubles digestifs (nausées, crampes), quelques cas de palpitations et de nervosité.

Les médicaments à base de valériane ne semblent pas induire de somnolence diurne, à la différence des benzodiazépines.

(American Herbal Pharmacopoeia, 1999)

4.3.4.2 Interactions Médicamenteuses

Il n'y a pas eu de preuves de potentialisation des effets de la valériane avec l'ingestion concomitante d'alcool dans les études humaines et animales; cependant, il est préférable d'éviter cette association.

La valériane pourrait potentialiser l'action de certains médicaments comme les barbituriques, les anesthésiques et autres dépresseurs du système nerveux central. L'association serait également à éviter.

(American Herbal Pharmacopoeia, 1999) (Hadley et Petry, 2003)

4.3.4.3 La toxicité

In vitro

Une étude a analysé l'action potentiellement cytotoxique de différents constituants caractéristiques de plusieurs valérianes : *Valeriana officinalis*, *Valeriana wallichii* (Valériane indienne) et *Valeriana edulis* (Valériane mexicaine).

Les différents constituants analysés par HPLC ont été mis en contact avec deux cultures cellulaires tumorales. Les valeurs des IC50 de chacun des constituants isolés ont été enregistrées. L'IC50 est la concentration inhibitrice moyenne correspondant à la quantité nécessaire pour inhiber à moitié un processus.

Ce sont les valépotriates qui présentent in vitro la plus forte toxicité, notamment ceux de la famille des diènes vus précédemment : le valtrate, l'acévaltrate et l'isovaltrate. Leur valeur d'IC50 est proche de celle du cisplatine, drogue cytostatique de référence.

Les valépotriates de la famille des monoènes (didrovaltrate, isovaléroxyhydroxydidrovaltrate) sont 2 à 3 fois moins toxique.

Le baldrinal et ses dérivés, les produits de dégradation des valépotriates, sont 10 à 30 fois moins toxique que leurs produits parents.

L'acide valérénique et ses dérivés, les acides acétoxy et hydroxy valéréniques, constituants uniquement présents chez *Valeriana officinalis*, possèdent une faible toxicité avec un IC50 nettement supérieur aux familles précédentes. Certains composants de l'huile essentielle (valéranone...) présentent des effets cytotoxiques équivalents à ceux de l'acide valérénique.

Les valépotriates sont donc responsables de la plupart des effets cytotoxiques des teintures de valériane. Ce sont des agents alkylants, dûs à la présence du groupement chimique époxy. Cependant, les effets sur l'humain après ingestion restent peu clairs. Néanmoins, il a été vu que les valépotriates sont des produits très instables, se dégradant très vite en baldrinals. De plus, la cytotoxicité diminue déjà considérablement lorsque l'on compare un extrait à 70 % d'éthanol par rapport à la plante fraîche. La dégradation des valépotriates commence dès l'extraction par percolation, et on considère qu'au delà de 2 mois, leur dégradation est totale. Les produits de dégradation étant nettement moins cytotoxique, il serait donc préférable d'attendre 2 mois avant de consommer des teintures de valériane riche en valépotriates.

(Bos *et al*, 1998)

In vivo

L'usage dit traditionnel de la valériane depuis plus de 30 ans permet un enregistrement auprès de la Communauté Européenne sans examen approfondi fondé sur les méthodes scientifiques actuelles. Bien que les valépotriates soient considérés comme des molécules toxiques, leur absence de la plupart des médicaments commercialisés permet d'affirmer, en pratique, que la valériane s'avère être une plante très sûre. De plus, l'utilisation de cette plante depuis fort longtemps n'a engendré aucune réaction toxique particulière.

(EMEA, 2007)

Foetotoxicité

Les extraits de valériane utilisés dans l'étude de M. Yao *et al* n'ont pas permis d'établir un quelconque effet délétère sur le développement embryonnaire. Cependant, du fait de la grande diversité de composition des extraits de valériane commercialisés et la

variation de concentration des valépotriates, il est difficile d'établir une recommandation générale sur l'utilisation de la valériane pendant la grossesse.

(Yao *et al*, 2007)

Il est ainsi juste recommandé par mesure de précaution d'éviter la valériane chez la femme enceinte ou allaitante, par insuffisance de données sur la sécurité de son utilisation.

(EMA, 2009)

4.3.4.4 Précautions d'utilisation

De même que toute substance favorisant le sommeil, la prudence doit être de mise en cas de conduite automobile.

(American Herbal Pharmacopoeia, 1999)

4.3.4.5 Contre-Indications

Il n'y a aucune contre-indication d'après la Commission E après étude des publications dans la littérature. (Hadley et Petry, 2003)

Les médicaments à base de valériane ne doivent par contre pas être utilisés chez les personnes pouvant présenter une hypersensibilité à la racine de valériane.

(EMA, 2009)

4.3.4.6 Tests de pureté

Tests microbiologiques

Les analyses concernant les bactéries *Salmonella* doivent être négatifs.

Concernant les autres microorganismes, les limites maximales acceptables varient selon la voie d'administration :

Pour les décoctions :

- bactéries aérobies : pas plus de $10^7/g$
- champignons : pas plus de $10^5/g$
- *Escherichia coli* : pas plus de $10^5/g$

Pour les préparations à usage interne :

- bactéries aérobies : pas plus de $10^5/g$ ou ml
- champignons : pas plus de $10^4/g$ ou ml
- *Escherichia coli* : 0/g ou ml
- Entérobactéries et certaines bactéries Gram négatif : pas plus de $10^3/g$ ou ml

(OMS, 1999)

Résidus de pesticides

L'aldrine et la dieldrine, deux insecticides dérivés d'hydrocarbures chlorés au potentiel de bioaccumulation élevé et présentant une toxicité pour l'humain et pour l'environnement très importante, ne doivent pas être présents à une quantité supérieure à 0,05 mg/kg.

(OMS, 1999)

Métaux lourds

Les niveaux recommandés de plomb et de cadmium ne doivent pas être supérieurs respectivement à 10 et 0,3 mg/kg dans le dosage de la forme finale.

(OMS, 1999)

CONCLUSION

Valeriana officinalis est une plante connue et utilisée depuis l'Antiquité. Les analyses et études se sont développées depuis le XX^{ème} siècle pour ainsi obtenir une bonne connaissance botanique et chimique de la plante. Toutefois, les mécanismes d'action pharmacologiques restent encore à éclaircir tant il semble difficile de corréler les expériences in vivo à la réalité des essais cliniques.

Ces derniers n'ont d'ailleurs pas pu prouver une efficacité supérieure de la valériane seule face à un placebo dans le but d'améliorer les troubles du sommeil. Il s'agit là d'une découverte importante, remettant en cause l'indication historique principale de cette plante. L'association de la valériane au houblon, autre plante réputée sédative, potentialise les effets sédatifs puisqu'elle présente une efficacité bien réelle face à un placebo. On peut donc conclure à une synergie d'action étant donné que le houblon, tout comme la valériane, n'est individuellement pas plus efficace qu'un placebo.

Il reste cependant encore du chemin à parcourir pour parfaire la connaissance de la valériane. Des études doivent être entreprises dans le but de découvrir quels sont les principes actifs et comment ils agissent au sein de l'organisme. Les chercheurs devront

veiller à davantage utiliser des extraits standardisés de valériane, gage d'une bonne reproductibilité.

On a vu que la phytothérapie représente une alternative judicieuse aux hypnotiques, on peut donc espérer voir l'essor de la recherche médicale en phytothérapie dans un contexte actuel de désir de retour aux produits dits naturels.

ANNEXE

Annexe 1 : Schéma de la classification APG III de 2009 :

Leeds Sleep Evaluation Questionnaire

How would you describe the way you currently fall asleep in comparison to usual?

1. More difficult than usual _____ Easier than usual
2. Slower than usual _____ More quickly than usual
3. I feel less sleepy than usual _____ More sleepy than usual

GTS - getting to sleep

How would you describe the quality of your sleep compared to normal sleep?

4. More restless than usual _____ Calmer than usual
5. With more wakeful periods than usual _____ With less wakeful periods than usual

QOS - quality of sleep

How would you describe your awakening in comparison to usual?

6. More difficult than usual _____ Easier than usual
7. Requires a period of time longer than usual _____ Shorter than usual

AFS - Awake following sleep

How do you feel when you wake up?

8. Tired _____ Alert

How do you feel now?

9. Tired _____ Alert

BFW - behaviour following wakening

How would you describe your balance and co-ordination upon awakening?

10. More disrupted than usual _____ Less disrupted than usual

Annexe 3 : Index de Qualité du Sommeil de Pittsburgh (PSQI) :



Index de Qualité du Sommeil de Pittsburgh (PSQI)

Test effectué le :/...../..... (Jour/mois/année)

Les questions suivantes ont trait à vos habitudes de sommeil pendant le dernier mois seulement. Vos réponses doivent indiquer ce qui correspond aux expériences que vous avez eues pendant la majorité des jours et des nuits au cours du dernier mois. Répondez à toutes les questions.

1/ Au cours du mois dernier, quand êtes-vous habituellement allé vous coucher le soir ?

➤ Heure habituelle du coucher :

2/ Au cours du mois dernier, combien vous a-t-il habituellement fallu de temps (en minutes) pour vous endormir chaque soir ?

➤ Nombre de minutes :

3/ Au cours du mois dernier, quand vous êtes-vous habituellement levé le matin ?

➤ Heure habituelle du lever :

4/ Au cours du mois dernier, combien d'heures de sommeil effectif avez-vous eu chaque nuit ?

(Ce nombre peut être différent du nombre d'heures que vous avez passé au lit)

➤ Heures de sommeil par nuit :

Pour chacune des questions suivantes, indiquez la meilleure réponse. Répondez à toutes les questions.

5/ Au cours du mois dernier, avec quelle fréquence avez-vous eu des troubles du sommeil car ...

	Pas au cours du dernier mois	Moins d'une fois par semaine	Une ou deux fois par semaine	Trois ou quatre fois par semaine
a) vous n'avez pas pu vous endormir en moins de 30 mn				
b) vous vous êtes réveillé au milieu de la nuit ou précocement le matin				
c) vous avez dû vous lever pour aller aux toilettes				
d) vous n'avez pas pu respirer correctement				
e) vous avez toussé ou				

CENTRE DU SOMMEIL ET DE LA VIGILANCE HÔTEL-DIEU, PARIS

ronflé bruyamment				
f) vous avez eu trop froid				
g) vous avez eu trop chaud				
h) vous avez eu de mauvais rêves				
i) vous avez eu des douleurs				
j) pour d'autre(s) raison(s). Donnez une description :				
Indiquez la fréquence des troubles du sommeil pour ces raisons	Pas au cours du dernier mois	Moins d'une fois par semaine	Une ou deux fois par semaine	Trois ou quatre fois par semaine

6/ Au cours du mois dernier, comment évalueriez-vous globalement la qualité de votre sommeil ?

- Très bonne Assez bonne Assez mauvaise Très mauvaise

7/ Au cours du mois dernier, combien de fois avez-vous pris des médicaments (prescrits par votre médecin ou achetés sans ordonnance) pour faciliter votre sommeil ?

- Pas au cours du dernier mois Moins d'une fois par semaine Une ou deux fois par semaine Trois ou quatre fois par semaine

8/ Au cours du mois dernier, combien de fois avez-vous eu des difficultés à demeurer éveillé(e) pendant que vous conduisiez, preniez vos repas, étiez occupé(e) dans une activité sociale ?

- Pas au cours du dernier mois Moins d'une fois par semaine Une ou deux fois par semaine Trois ou quatre fois par semaine

9/ Au cours du mois dernier, à quel degré cela a-t-il représenté un problème pour vous d'avoir assez d'enthousiasme pour faire ce que vous aviez à faire ?

- Pas du tout un problème Seulement un tout petit problème Un certain problème Un très gros problème

10/ Avez-vous un conjoint ou un camarade de chambre ?

- Ni l'un, ni l'autre.
 Oui, mais dans une chambre différente.
 Oui, dans la même chambre mais pas dans le même lit.
 Oui, dans le même lit.

11/ Si vous avez un camarade de chambre ou un conjoint, demandez-lui combien de fois le mois dernier vous avez présenté :

	Pas au cours	Moins d'une	Une ou deux	Trois ou quatre
--	--------------	-------------	-------------	-----------------

CENTRE DU SOMMEIL ET DE LA VIGILANCE HÔTEL-DIEU, PARIS

	du dernier mois	fois par semaine	fois par semaine	fois par semaine
a) un ronflement fort				
b) de longues pauses respiratoires pendant votre sommeil				
c) des saccades ou des secousses des jambes pendant que vous dormiez				
d) des épisodes de désorientation ou de confusion pendant le sommeil				
e) d'autres motifs d'agitation pendant le sommeil				

Score global au PSQI :

Calcul du score global au PSQI

Le **PSQI** comprend **19 questions d'auto-évaluation** et **5 questions posées au conjoint ou compagnon de chambre** (s'il en est un). Seules les questions d'auto-évaluation sont incluses dans le score.

Les 19 questions d'auto-évaluation se combinent pour donner **7 "composantes" du score global**, chaque composante recevant un score de 0 à 3.

Dans tous les cas, un score de 0 indique qu'il n'y a aucune difficulté tandis qu'un score de 3 indique l'existence de difficultés sévères. Les 7 composantes du score s'additionnent pour donner un score global allant de **0 à 21 points**, 0 voulant dire qu'il n'y a **aucune difficulté**, et **21** indiquant au contraire des **difficultés majeures**.

Composante 1 : Qualité subjective du sommeil

- Examinez la **question 6**, et attribuez un score :
- Très bonne = **0** Assez bonne = **1** Assez mauvaise = **2** Très mauvaise = **3**
- Score de la composante 1 =**

Composante 2 : Latence du sommeil

- Examinez la **question 2**, et attribuez un score :
- ≤15 mn = **0** 16-30 mn = **1** 31-60 mn = **2** >60 mn = **3**
- Score de la question 2 =**
- Examinez la **question 5a**, et attribuez un score :
- Pas au cours du dernier mois = **0** Moins d'une fois par semaine = **1** Une ou deux fois par semaine = **2** Trois ou quatre fois par semaine = **3**
- Score de la question 5a =**
- Additionnez les scores des questions 2 et 5a, et attribuez le score de la composante 2 :
- Somme de 0 = **0** Somme de 1-2 = **1** Somme de 3-4 = **2** Somme de 5-6 = **3**
- Score de la composante 2 =**

Composante 3 : Durée du sommeil

- Examinez la **question 4**, et attribuez un score :
- >7 h = **0** 6-7 h = **1** 5-6 h = **2** <5 h = **3**
- Score de la composante 3 =**

Composante 4 : Efficacité habituelle du sommeil

- Indiquez le nombre d'heures de sommeil (**question 4**) :
- Calculez le nombre d'heures passées au lit :
Heure du lever (**question 3**) :
- Heure du coucher (**question 1**) :
- Nombre d'heures passées au lit :
- Calculez l'efficacité du sommeil : (Nb heures sommeil/Nb heures au lit)×100 = Efficacité habituelle (en %) ⇒ (...../.....)×100 = %
- Attribuez le score de la composante 4 :
>85% = 0 75-84% = 1 65-74% = 2 <65% = 3
Score de la composante 4 =

Composante 5 : Troubles du sommeil

- Examinez les **questions 5b à 5j**, et attribuez des scores à chaque question :
Pas au cours Moins d'une fois Une ou deux fois Trois ou quatre fois
fois
du dernier mois = 0 par semaine = 1 par semaine = 2 par
semaine = 3
- Score de la question 5b = 5c = 5d = 5e = 5f =
5g = 5h = 5i = 5j =**
- Additionnez les scores des questions 5b à 5j, et attribuez le score de la composante 5 :
Somme de 0 = 0 Somme de 1-9 = 1 Somme de 10-18 = 2 Somme
de 19-27 = 3
Score de la composante 5 =

Composante 6 : Utilisation d'un médicament du sommeil

- Examinez la **question 7**, et attribuez un score :
Pas au cours Moins d'une fois Une ou deux fois Trois ou quatre fois
du dernier mois = 0 par semaine = 1 par semaine = 2 par
semaine = 3
Score de la composante 6 =

Composante 7 : Mauvaise forme durant la journée

- Examinez la **question 8**, et attribuez un score :
Pas au cours Moins d'une fois Une ou deux fois Trois ou quatre fois

CENTRE DU SOMMEIL ET DE LA VIGILANCE HÔTEL-DIEU, PARIS

du dernier mois = 0	par semaine = 1	par semaine = 2	par
semaine = 3			
Score de la question 8 =			
➤ Examinez la question 9 , et attribuez un score :			
Pas du tout	Seulement un	Un certain	Un très gros
un problème = 0	tout petit problème = 1	problème = 2	problème = 3
Score de la question 9 =			
➤ Additionnez les scores des questions 8 et 9, et attribuez le score de la composante 7 :			
Somme de 0 = 0	Somme de 1-2 = 1	Somme de 3-4 = 2	Somme de 5-6 = 3
Score de la composante 7 =			

Score global au PSQI

➤ Additionnez les scores des 7 composantes :

BIBLIOGRAPHIE

Abourashed E.A., Koetter U., Brattström A. (2004)

In vitro binding experiments with a valerian, hops and their fixed combination extract (Ze91019) to selected central nervous system receptors
Phytomedicine, 11, 633-638

AFFSaPS (2012)

Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France

Alibert J.L. (1814)

Nouveaux éléments de thérapeutique et de matière médicale, volume 1, 5^{ème} édition, tome second
Paris, imprimerie de Rignoux

Baillon H. (1881)

Natural history of plants, vol VII
London, L. Reeve & Co

Baranauskiene R., (2007)

Essential oil composition of *Valeriana officinalis* ssp. *officinalis* grown in Lithuania
Chemistry of Natural Compounds, Vol 43, 3, 276-277

Barton D.L., Atherton P.J., Bauer B.A., Moore D.F., Mattar B.I., LaVasseur B.I., Rowland K.M., Zon R.T., LeLindqwister N.A., Nagargoje G.G., Morgenthaler T.I., Sloan J.A., Loprinzi C.L. (2011)

The use of *Valeriana officinalis* (valerian) in improving sleep in patients who are undergoing treatment for cancer : a phase III randomized, placebo-controlled, double blind study : NCCTG trial, N01C5
Journal of Supportive Oncology, 9, 24-31

Bell C.D., Donoghue M.J. (2005)

Phylogeny and biogeography of Valerianaceae (Dipsacales) with spécial reference to the South American valerians
Organisms, Diversity & Evolution, 5, 147-159

Benke D., Barberis A., Kopp S., Altmann K.H., Schubiger M., Vogt K.E., Rudolph U., Möhler H. (2009)

GABA_A receptors as in vivo substrate for the anxiolytic action of valerenic acid, a major constituent of valerian root extracts
Neuropharmacology, 56, 174-181

Bent S., Padula A., Moore D., Patterson M., Mehling W. (2006)

Valerian for sleep : a systematic review and meta-analysis
The American Journal of Medicine, 119, 1005-1012

Blamey M., Grey-Wilson C. (2003)

La flore d'Europe occidentale
Flammarion, 544 p.

Bos R., Hendriks H., Scheffer J.J.C., Woerdenbag H.J (1998)

Cytotoxic potential of valerian constituents and valerian tinctures
Phytomedicine, Vol 5(3), 219-225

Bos R., Woerdenbag H.J., Pras N. (2002)

Determination of valepotriates
Journal of Chromatography A, 967, 131-146

Bos R., Woerdenbag H.J., Van Putten F.M., Hendriks H., Scheffer J.J. (1998)

Seasonal variation of the essential oil, valerenic acid and derivatives, and valepotriates in *Valeriana officinalis* roots and rhizomes, and the selection of plants suitable for phytomedicines
Planta Med, 64(2), 143-147

Braemer L. (1900)

Atlas de photomicrographie des plantes médicinales
Paris, Vignot frères, 231 p.

Brattström A. (2007)

Scientific evidence for a fixed extract combination (Ze 91019) from valerian and hops traditionally used as a sleep-inducing aid
Wien Med Wochenschr, 157/13-14, 367-370

Collin E. (1903)

Précis de matière médicale, contenant : l'origine botanique, la description, la structure anatomique, la composition chimique, les usages, le mode d'emploi et les falsifications des substances officinales d'origine végétale
Paris, Octave Doin, Editeur, 736 p.

Cronquist A. (1981)

An Integrated System of Classification of Flowering Plants
Columbia University Press, 1262 p.

Dietz B.M., Mahady G.B., Pauli G.F., Farnsworth N.R (2005)

Valerian extract and valerenic acid are partial agonists of the 5-HT_{5a} receptor in vitro
Molecular Brain Research, 138, 191-197

Durand E. (1921)

Etude physiologique et clinique du di-éthyl-iso-valériamide (valimyl)
Paris, Vigot Frères, Editeurs

Eadie MJ. (2004)

Could valerian have been the first anticonvulsant ?
PubMed PMID :15509234

Ekhteraei Tousi S., Radjabian T., Ebrahimzadeh H. Niknam V. (2010)

Enhanced production of valerenic acids and valepotriates by in vitro cultures of
Valeriana officinalis L.
International Journal of Plant Production, 4(3) : 209-222

EMA : Comité des Médicaments à base de Plantes (HMPC) (2007)

Valeriana officinalis L., Radix
EMA, HMPC, 575871

EMA : Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) (2009)

Assessment report on *Valeriana officinalis* L., radix and *Humulus lupulus* L., flos
EMA, HMPC, 215214

Fernández-San-Martín I., Masa-Font R., Palacios-Soler L., Sancho-Gómez P., Calbó-Caldentey C., Flores-Mateo G. (2010)

Effectiveness of valerian on insomnia : a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials
Sleep Medicine, 11, 505-511

Blamey M., Grey-Wilson C. (2003)

La Flore d'Europe occidentale
Flammarion

Gao X.Q., Björk L. (2000)

Valerenic acid derivatives and valepotriates among individuals, varieties and species of *Valeriana*
Fitoterapia 71, 19-24

Géhu-Franck J., Géhu J.M., Bournique C.P. (1993)

Schéma de botanique systématique illustrée. Tome II Les plantes à fleurs et à fruits (Angiospermes)
Faculté de Pharmacie de Paris – Laboratoire de Botanique

Ghedira K., Goetz P., Le Jeune R. (2008)

Valeriana officinalis L.
Phytothérapie, 6 : 253-257

Gränicher F., Christen P., Kapetanidis I. (1995)

Essential oils from normal and hairy roots of *Valeriana officinalis* var *sambucifolia*
Phytochemistry, Vol 40, 5, 1421-1424

Hadley S., Petry J.J. (2003)

Valerian
American Academy of Family Physicians, Vol 67, n°8, 1755-1758

Hazelhoff B., Smith D., Malingré T.M., Hendriks H. (1979)

The essential oil of *Valeriana officinalis* L.
Pharmaceutisch Weekblad Scientific Edition Vol I, 443-449

Hazelhoff B., Weert B., Denee R., Malingré Th.M. (1979)

Isolation and analytical aspects of *Valeriana* compounds. Part I: The notation (iso)valtrate stands for valtrate or isovaltrate or a mixture of both
Pharmaceutisch Weekblad Scientific Edition, Vol I, 140-148

Hazelhoff B., Weert B., Malingré Th.M. (1981)

Isolation and analytical aspects of *Valeriana* compounds. Part II : A statistical comparison of extraction procedures and of quantitative determinations of (iso)valtrate
Pharmaceutisch Weekblad Scientific Edition, Vol III, 106-110

Hobbs C. (1993)

Valerian : the relaxing and sleep herb
Botanica Press, 71 p.

Houghton P.J. (1996)

Medicinal and aromatic plants - industrial profiles
Harwood academic press

Houghton P.J. (1999)

The biological activity of valerian and related plants
Journal of Ethnopharmacology, 22, 121-142

Houghton P.J., (1999)

The scientific basis for the reputed activity of valerian
Journal of Pharmacy and Pharmacology, Vol 51, 505-512

Huang B., Qin L., Liu Y., Zhang Q., Rahman K. (2009)

Chemical composition and hypnotic activities of the essential oil from root of *Valeriana officinalis* var. *latifolia* in China
Chemistry of Natural Compounds, Vol 45, N°4, 560-561

Khom S., Baburin I., Timin E., Hohaus A., Trauner G., Kopp B., Hering S. (2007)

Valerenic acid potentiates and inhibits GABAA receptors : molecular mechanism and subunit specificity
Neuropharmacology, 53, 178-187

Koetter U., Schrader E., Käufeler R., Brattström A. (2007)

A randomized, double blind, placebo-controlled, prospective clinical study to demonstrate clinical efficacy of a fixed valerian hops extract combination (Ze 91019) in patients suffering from non-organic sleep disorder
Phytotherapy Research, 21, 847-851

Kuruüzüm-Uz A., Güvenalp Z., Demirezer L.O., Bergère I., Ströck K., Zeeck A. (2002)

4'-Deoxy iridoid glycosides from *Centranthus longiflorus*
Phytochemistry, 61, 937-941

La Valériane officinale (2009)

Guide de production sous régime biologique de la filière des plantes médicinales du Québec

Lacher S.K., Mayer R., Scharadt K., Nieber K., Müller C.E. (2006)

Interaction of valerian extracts of different polarity with adenosine receptors : identification of isovaltrate as an inverse agonist at A₁ receptors
Biochemical Pharmacology, 73, 248-258

Les insomnies

Le Moniteur des Pharmacies, cahier 2 du n°2896 du 10 septembre 2011

Mirabi P., Dolatian M., Mojab F., Majd H.A. (2011)

Effects of valerian on the severity and systemic manifestations of dysmenorrhea
International Journal of Gynecology and Obstetrics, 115, 285-288

Morin C.M., Koetter U., Bastien C., Ware J.C., Wooten V. (2005)

Valerian-hops combinaison and Diphenhydramine for treating insomnia : a randomized placebo-controlled clinical trial
Sleep, Vol 28, N°11, 1465-1471

Müller C.E. (2001)

A1 adenosine receptors and their ligands : overview and récent developments
Il Farmaco, 56, 77-80

Müller C.E., Schumacher B., Brattström A., Abourashed E.A., Koetter U. (2002)

Interactions of valerian extracts and a fixed valerian-hop extract combinaison with adenosine receptors
Life Sciences, 71, 1939-1949

Nigoul L. (1908)

Etude sur le Bornyval, sur l'importance primordiale, au point de vue antispasmodique, de l'huile essentielle renfermée dans la racine fraîche de la valériane
Paris, Imprimerie J. Gainche

Nothnagel H. (1889)

Nouveaux éléments de matière médicale et de thérapeutique
Lyon, Imprimerie Pitrat Ainé

Pharmacopée Européenne X^{ème} édition (1987)

Afssaps, 3144 p.

Riquett Robles D.J. (2007)

Análisis por espectrofotometría de la valeriana
Monografias.com

Roques J. (1821)

Phytographie médicale, tome second
Paris, Imprimerie de Didot le Jeune, 329 p.

Safaralie A., Fatemi S., Salimi A. (2010)

Experimental design on supercritical extraction of essential oil from valerian roots and study of optimal conditions
Food and Bioproducts processing, 88, 312-318

Safaralie A., Fatemi S., Sefidkon F. (2008)

Essential oil composition of *Valeriana officinalis* L. roots cultivated in Iran. Comparative analysis between supercritical CO₂ extraction and hydrodistillation
Journal of Chromatography A, 1180, 159-164

Salter S., Brownie S. (2010)

Treating primary insomnia : the efficiency of valerian and hops
Australian Family Physician Vol 39, N°6, 433-437

Sarris J., Byrne G.J. (2011)

A systematic review of insomnia and complementary medicine
Sleep Medicine Reviews, 15, 99-106

Schumacher B., Scholle S., Hölzl J., Khudeir N., Hess S., Müller C.E. (2002)

Lignans isolated from Valerian : identification and characterization of a new olivil derivate with partial agonistic activity at A₁ adenosine receptors
Journal of Natural Products, 65, 1479-1485

Skórska C., Golec M., Mackiewicz B., Góra A., Dutkiewicz J. (2005)

Health effects of exposure to herb dust in valerian growinf farmers
Ann Agric Environ Med, 12, 247-252

Skórska C., Sitkowska J., Krysinska-Traczyk E., Cholewa G., Dutkiewicz J. (2005)

Exposure to airborne microorganisms, dust and endotoxin during processing of valerian roots on farms
Ann Agric Environ Med, 12, 119-126

Stevinson C., Ernst E. (2000)

Valerian for insomnia : a systematic review of randomized clinical trials
Sleep Medicine, 1, 91-99

Taibi D.M., Landis C.A, Petry H., Vitiello M.V. (2007)

A systematic review of valerian as a sleep aid : safe but not effective
Sleep Medicine Reviews, 11, 209-230

Taibi D.M., Vitiello M.V., Barsness S., Elmer G.W., Anderson G.D., Landis C.A. (2009)
A randomized clinical trial of valerian fails to improve self-report, polysomnographic, and actigraphic sleep in older women with insomnia
Sleep Medicine, 10(3), 319-328

Valerian Root (1999)
American Herbal Pharmacopoeia

Valle-Mojica L.M., Cordero-Hernández J.M. (2011)
Aqueous and ethanolic *Valeriana officinalis* extracts change the binding of ligands to glutamate receptors
Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 891819, 7 p.

Wang J., Zhao J., Liu H., Zhou L., Liu Z., Wang J., Han J., Yu Z., Yang F. (2010)
Chemical analysis and biological activity of the essential oils of two valerianaceous species from China : *Nardostachys chinensis* and *Valeriana officinalis*
Molecules, 15, 6411-6422

WHO monographs on selected medicinal plants Volume 1 (1999)
Radix Valerianae
Geneva, World Health Organization

Yao M., Ritchie H.E., Brown-Woodman P.D. (2007)
A developmental toxicity-screening test of valerian
Journal of Ethnopharmacology, 113, 204-209

Zanoli P., Zavatti M. (2008)
Pharmacognostic and pharmacological profile of *Humulus lupulus* L.
Journal of Ethnopharmacology, 116, 383-396

Zizovic I., Stamenic M., Ivanovic J., Orlovic A., Ristic M., Djordjevic S., Petrovic S.D., Skala D. (2007)
Supercritical carbon dioxide extraction of sesquiterpènes from valerian root
Journal of Supercritical Fluids, 43, 249-258

DOCUMENTS ÉLECTRONIQUES

[http://www.ac-nancy-metz.fr/enseign/physique/chim/jumber/hplc/chromatographie en phase liquide fichiers/hplc.html](http://www.ac-nancy-metz.fr/enseign/physique/chim/jumber/hplc/chromatographie%20en%20phase%20liquide%20fichiers/hplc.html)

<http://atilf.atilf.fr/>

<http://www.biolib.cz/>

<http://botano.gr/herbs-and-spices/world-herbs/valerian-root-valeriana-officinalis-valerianaceae.html>

http://domenicus.malleotus.free.fr/v/valeriane_officinale.htm?reload_coolmenus

<http://www.droguevegetale.fr/fiche.php?id=206>

<http://etc.usf.edu/clipart/index.htm>

<http://www.euphytose.fr/>

<http://www.herbfactory.at>

<http://www-hsc.usc.edu/~ddavies/>

http://www.iteipmai.fr/index.php?option=com_content&view=article&id=66

<http://www.laboratoire-mediflor.fr/nos-produits/tisanes-therapeutiques/mediflor-n14-calmante-trouble-du-sommeil>

<http://www.lehning.com/index.php/fr/nos-medicaments/solutions-pour-la-vitalite/l72.html>

<http://www.mobot.org/mobot/research/apweb/>

<http://www.naturactive.fr/fr/nos-solutions/sommeil-et-nervosite/medicament/valeriane>

<http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Serotoninea2.php>

<http://www.scribd.com/doc/26830648/VALERIAN-nz>

<http://www.vidal.fr/>

<http://www.weleda.fr/?id=1270>

Nom – Prénom : GELOT Pierre-Antoine

Titre de la thèse : Étude de *Valeriana officinalis* et actualisation des connaissances

Résumé de la thèse :

Valeriana officinalis est une plante médicinale traditionnellement utilisée depuis de nombreux siècles dans les troubles du sommeil. C'est une plante dont la botanique et la composition chimique sont désormais bien connues. Pharmacologiquement, la valériane officinale agirait au niveau des récepteurs de l'adénosine et du GABA. Cependant, ces effets ne se retrouvent pas *in vivo* lorsque la plante est comparée à un placebo lors d'essais cliniques. Les études cliniques les plus récentes échouent en effet à justifier une supériorité de la valériane versus placebo. Le fait d'associer la valériane avec une autre plante sédatrice comme le houblon permet d'obtenir une synergie d'action grâce à une potentialisation de leurs effets et de retrouver une efficacité significative sur le traitement des troubles du sommeil.

MOTS CLÉS :

VALERIANE, VALERIANA OFFICINALIS, HOUBLON, GABA, SOMMEIL

JURY :

PRÉSIDENT : M. Yves-François POUCHUS, Professeur de Botanique et de Cryptogamie, Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESEURS : Mme Claire SALLENAVE-NAMONT, Maître de conférences en Botanique et Cryptogamie, Faculté de Pharmacie de Nantes

M. Antoine HACHET, Pharmacien
1 Rue Linné, 44100 Nantes
