



**HAL**  
open science

## Données pharmacologiques sur l'utilisation de la valériane dans les troubles du sommeil

Mehdi El Ouazani

► **To cite this version:**

Mehdi El Ouazani. Données pharmacologiques sur l'utilisation de la valériane dans les troubles du sommeil. Sciences pharmaceutiques. 2016. dumas-01334716

**HAL Id: dumas-01334716**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01334716v1>**

Submitted on 21 Jun 2016

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 9 Février 2016

Par EL OUAZANI Mehdi

Données pharmacologiques sur l'utilisation de la Valériane dans les troubles du sommeil
---

JURY

Président : SIX Isabelle, maitre de conférences HDR en Pharmacologie

Membres : MOLINIE Roland, maitre de conférences en Pharmacognosie

CRETE Angélique, Docteur en Pharmacie

Thèse n° 3024

## **Remerciements**

Je tiens à remercier avant tout les membres du jury, qui ont accepté de m'accompagner pour cette thèse de Pharmacie.

Madame Six Isabelle, présidente du jury, que j'ai eu comme Professeur de Pharmacologie durant mes années d'études.

Monsieur Molinié Roland, directeur de ma thèse, qui m'a accompagné tout au long de mes recherches et qui aura su m'apporter ses conseils pour réaliser ce travail. Grâce à lui j'ai découvert la Pharmacognosie et la Phytothérapie, ce qui m'a donné envie de faire cette thèse.

Madame Créte Angélique, Pharmacien titulaire, qui a accepté de me faire confiance en m'acceptant dans son équipe.

Je tiens également à remercier mes parents, ma famille, qui m'ont aidé dans ce long travail. Je remercie Thang pour son soutien depuis le début de cette thèse. Joséphine, Anthony et Thibaut m'ont apporté une aide précieuse et ont contribué à la réalisation de cette thèse.

# **Sommaire**

<b>Liste des figures</b>	<b>6</b>
<b>Liste des tableaux</b>	<b>8</b>
<b>I. Introduction générale</b>	<b>10</b>
<b>1. Introduction</b>	<b>11</b>
<b>2. Historique</b>	<b>12</b>
<b>3. Culture de la plante</b>	<b>13</b>
<b>3.1. Répartition géographique</b>	<b>13</b>
<b>3.2. Lieux de production de la Valériane</b>	<b>17</b>
<b>3.3. Mode de culture de la Valériane</b>	<b>17</b>
<b>3.4. Enrichissement du sol</b>	<b>18</b>
<b>3.5. Récolte de la plante</b>	<b>18</b>
<b>3.6. Séchage</b>	<b>19</b>
<b>4. Etude botanique</b>	<b>20</b>
<b>4.1. Classification taxonomique</b>	<b>20</b>
<b>4.2. Description de la plante</b>	<b>20</b>
<b>4.2.1. Les feuilles</b>	<b>22</b>
<b>4.2.2. La tige</b>	<b>22</b>
<b>4.2.3. Les fleurs</b>	<b>23</b>
<b>4.2.4. La graine</b>	<b>23</b>
<b>4.2.5. Le fruit</b>	<b>23</b>
<b>4.2.6. Les organes souterrains</b>	<b>24</b>

<b>5. Composition de la drogue de Valériane</b>	<b>25</b>
<b>5.1. Composition de la racine</b>	<b>25</b>
<b>5.1.1. Les sesquiterpènes</b>	<b>25</b>
<b>5.1.2. Les iridoïdes</b>	<b>26</b>
<b>5.2. L'huile essentielle de Valériane</b>	<b>29</b>
<b>5.2.1. Composition de l'huile essentielle</b>	<b>29</b>
<b>5.2.2. Les carbures monoterpéniques</b>	<b>29</b>
<b>5.2.3. Les alcools monoterpéniques</b>	<b>30</b>
<b>5.2.4. Les esters</b>	<b>30</b>
<b>5.2.5. Les carbures sesquiterpéniques</b>	<b>30</b>
<b>5.3. Tableau récapitulatif de la composition de l'huile essentielle</b>	<b>31</b>
<b>5.4. Description de la Pharmacopée Européenne et critères qualitatifs</b>	<b>32</b>
<b>Conclusion</b>	<b>33</b>
<b>II. Propriétés thérapeutiques et études cliniques</b>	<b>34</b>
<b>1. Propriétés thérapeutiques de la Valériane</b>	<b>35</b>
<b>1.1. Propriétés sur le système du GABA</b>	<b>35</b>
<b>1.2. Propriétés sur le système sérotoninergique</b>	<b>42</b>
<b>1.3. Propriétés sur la mélatonine</b>	<b>42</b>
<b>1.4. Propriétés sur le glutamate</b>	<b>43</b>
<b>1.5. Utilisation anxiolytique</b>	<b>44</b>

<b>2. Etudes cliniques</b>	<b>45</b>
2.1. Etude sur l'hyperactivité	45
2.2. Etudes cliniques de l'efficacité de la Valériane dans les troubles du sommeil	47
2.3. Limites des études cliniques	54
<b>Conclusion</b>	<b>56</b>
<b>III. Utilisation pratique et potentiel de développement</b>	<b>57</b>
<b>1. Utilisations en pratique de la Valériane</b>	<b>58</b>
1.1. Posologie	58
1.2. Effets indésirables	59
1.3. Toxicité	59
1.4. Contre-indications	60
1.5. Interactions médicamenteuses	60
1.6. Spécialités à base de Valériane indiquées dans le traitement des troubles du sommeil	61
1.6.1. Spécialités à base de Valériane seule	61
1.6.2. Spécialités à base de Valériane, associée à d'autres plantes	63
1.7. Conclusions sur la spécialité la plus adaptée	68
<b>2. Potentiel de développement de l'acide valérénique</b>	<b>70</b>
<b>Conclusion</b>	<b>76</b>
<b>Conclusion générale</b>	<b>77</b>
<b>Annexes</b>	<b>78</b>
<b>Bibliographie</b>	<b>95</b>
<b>Bibliographie informatique</b>	<b>109</b>

## Liste des figures

Figure 1 : Optimum écologie de la Valériane (Julve Ph., 2014) (Tela Botanica)

Figure 2 : Répartition de la Valériane selon l'Angiosperm Phylogeny Website (Stevens P. F., 2001)

Figure 3 : Banque « SOPHY » de données phytosociologiques par Gilles Grandjouan, Patrice de Ruffray et Henry Brisse – 2010 (Tela Botanica).

Figure 4 : Répartition de *Valeriana officinalis* en France selon plusieurs banques de données (Tela Botanica )

Figure 5 : Planche de *Valeriana officinalis* (Domenicus Malleotus)

Figure 6 : Feuilles de *Valériana officinalis* (Kamenicek J., 2009)

Figure 7 : Fruits de *Valeriana officinalis*, (Bucan S., 2008)

Figure 8 : Une unité d'isoprène C<sub>5</sub>H<sub>8</sub> (Pherobase)

Figure 9 : Structure d'un Iridane, squelette de base d'un iridoïde (Lemoine H., 2012)

Figure 10 : Structure d'un Iridodial en équilibre avec sa forme lactol (Lemoine H., 2012)

Figure 11 : Mode d'action des benzodiazépines (CNSforum)

Figure 12 : Courbe concentration-effet en présence d'une concentration de 30 µmol/L d'acide valérénique sur le récepteur GABA α1β3 (Khom S. et al., 2007)

Figure 13 : Action nulle du Flumazénil sur l'acide valérénique à gauche et addition de l'acide valérénique et du Diazépam à droite (Khom S. et al., 2007)

Figure 14 : Effet de l'acide valérénique modulé en fonction de la sous-unité β (Khom S. et al., 2007)

Figure 15 : La bicuculline inhibe l'effet de l'acide valérénique et un effet « wash-off » est observé à certaines concentrations (Khom S. et al., 2007)

Figure 16 : Effets de la valériane, de l'acide valérénique et de l'isobornéol sur les récepteurs du Glutamate (Del-Valle Mojica L-M. Et al., 2011)

Figure 17 : Incidence des différents symptômes de l'hyperactivité en fonction des semaines d'étude (Gromball G. et al., 2014)

Figure 18 : Recommandations à suivre en fonction des plaintes liées au trouble du sommeil, inspiré des recommandations de la Haute Autorité de Santé (Poirot I., 2012)

Figure 19 : Arkogélules Valériane®

Figure 20 : Elusanes Valériane®

Figure 21 : Biocard®

Figure 22 : Dormicalm®

Figure 23 : Euphytose®

Figure 24 : Spasmine®

Figure 25 : Tranquital®

Figure 26 : Acide valérénique et ses dérivés (Neuhaus W. et al., 2008)

Figure 27 : Modulation de I GABA en fonction du dérivé d'acide valérénique utilisé et de sa concentration (Khom S. et al., 2010)



## Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification taxonomique de la Valériane (Bock B. et al., 2014)

Tableau 2 : Récapitulatif des composants de l'huile essentielle de Valériane

Tableau 3 : Puissance et efficacité de l'acide valérénique en fonction du type de récepteur au GABA (Khom S. et al., 2007)

Tableau 4 : Analyse des scores de qualité du sommeil (QS) dans le groupe 1 et le groupe 2 lors de l'inclusion et après 6 semaines de traitement (Haute Autorité de Santé, commission de la transparence, 2005)

Tableau 5 : Etudes incluses dans la méta-analyse (Leach M-J. et Page A-T., 2015)

Tableau 6 : Composition de Biocardé solution buvable® (RCP Biocardé, 2013)

Tableau 7 : Composition de Dormicalm® (RCP Dormicalm, 2013)

Tableau 8 : Composition d'Euphytose (RCP Euphytose, 2013)

Tableau 9 : Composition de Spasmine® (Roguet I., 2015)

Tableau 10 : composition de Tranquital® (RCP Tranquital, 2010)

Tableau 11 : Dosage total de Valériane sur 24 heures en respectant la posologie pour les troubles du sommeil des spécialités disponibles contenant de la Valériane

Tableau 12 : Dosage total de Valériane sur 24 heures, pour les spécialités indiquées dans les troubles anxieux

Tableau 13 : Efficacité maximale (E max %), concentration CE 50, coefficient de Hill (nH, ou coopérativité, concentration de substrat à mi-saturation), et n le nombre de cellules testées (Luger D., 2015)

Tableau 14 : Les différents dérivés de l'acide valérénique testés (Khom S et al., 2010)

Tableau 15 : liste et signification des abréviations des dérivés d'acide valérienique testés (Khom S. et al., 2010).

# **Partie 1**

## **Introduction générale**

## **1. Introduction**

De nombreuses spécialités et méthodes sont actuellement disponibles pour traiter les troubles du sommeil. La phytothérapie s'intéresse à ce problème actuel, de plus en plus de français disent mal dormir. De nombreuses plantes seraient efficaces dans ce cas si l'on devait se référer aux utilisations traditionnelles qui peuvent parfois remonter à plusieurs siècles ou millénaires. Parmi les solutions proposées par la phytothérapie et la Pharmacopée actuelle, la Valériane semble se démarquer par les nombreuses études menées sur elle, l'Histoire nous enseigne que de nombreux médecins ont eu à utiliser cette plante pour traiter différents maux.

Nous aborderons dans cette thèse différents points autour de la Valériane. Tout d'abord, nous verrons son utilisation historique, ses origines, et diverses informations botaniques afin de mieux connaître cette plante. Ensuite, nous aborderons des données pharmacologiques et cliniques afin de démontrer le réel mode d'action de la Valériane et son efficacité dans les troubles du sommeil. Enfin, nous évoquerons l'utilisation possible de cette plante avec son potentiel pour développer de nouveaux médicaments.

## 2. Historique

Le mot Valériane aurait pour les linguistes plusieurs origines possibles. Il pourrait être dérivé du verbe latin *valere* qui signifie « être fort » ou « être courageux ». D'autres lui attribuent le nom de *Valeriana herba*, qui est l'évolution en latin médiéval du terme *Valeria*, nom d'une province romaine où la culture de cette plante était très répandue, cette province était située dans la région de Pannonie, actuelle Hongrie (Le Trésor de la Langue Française Informatisé)

La Valériane est utilisée depuis l'Antiquité pour ses propriétés thérapeutiques. Le grec Hippocrate, médecin et philosophe, considéré comme le père de la médecine, au V<sup>ème</sup> siècle avant Jésus-Christ recommandait la Valériane comme plante sédatrice pour traiter les insomnies (Guide Phytosanté). Plus tard, le romain Pline l'ancien, au I<sup>er</sup> siècle, recommandait la Valériane dans son écrit *Historia Naturalis* comme remède pour les contractions nerveuses. Galien, au II<sup>ème</sup> siècle, philosophe et médecin, considéré comme le père de la Pharmacie, recommande la Valériane pour traiter les insomnies.

Ensuite, la plante fut très utilisée comme agent thérapeutique, mais non liée à ses propriétés sédatrices, au Moyen Age comme un remède pour de nombreuses maladies : la tuberculose pulmonaire, la pleurésie et la goutte. Depuis Galien, il faudra attendre le XVII<sup>ème</sup> siècle pour redécouvrir ses propriétés neurologiques, soit un bond de quinze siècles. Fabio Colonna, médecin et botaniste italien, cherche à se guérir d'une maladie : l'épilepsie (Lacoste S., 2015). Pour cela il va s'intéresser aux écrits de Dioscoride, ce qui va le conduire à utiliser la Valériane. En 1592 il se dit guéri de l'épilepsie grâce à cette plante, mais en réalité elle ne fit qu'atténuer cette maladie (Hoeffler F., 1872).

Durant le Premier Empire, les soldats de Napoléon manquèrent de Quinine à cause des blocus maritimes imposés par les guerres, elle provenait de l'espèce *Cinchona ledgeriana* produite en Java par les Pays-Bas, et dans le Nord de l'Inde par l'Empire Britannique, celle-ci fut remplacée par la Valériane comme fébrifuge (A. Yersin et E. Perrot, 1995).

Bien plus récemment, durant la première guerre mondiale, la Valériane était utilisée comme anxiolytique par les soldats pour calmer leur nervosité provoquée par les combats et les bombardements (Guide Phytosanté).

### 3. Culture de la plante

#### 3.1 Répartition géographique

La Valériane est une espèce héliophile de demi-ombre, c'est une plante vivace, facile à cultiver. Elle préfère les lieux humides, les fossés, les bords des cours d'eau, les coupes forestières et marais tourbeux. Le pH du sol varie entre 6 et 7. Elle ne pousse pas au-dessus de 2 000 mètres (Meras Marie-Jeanne, 2003).

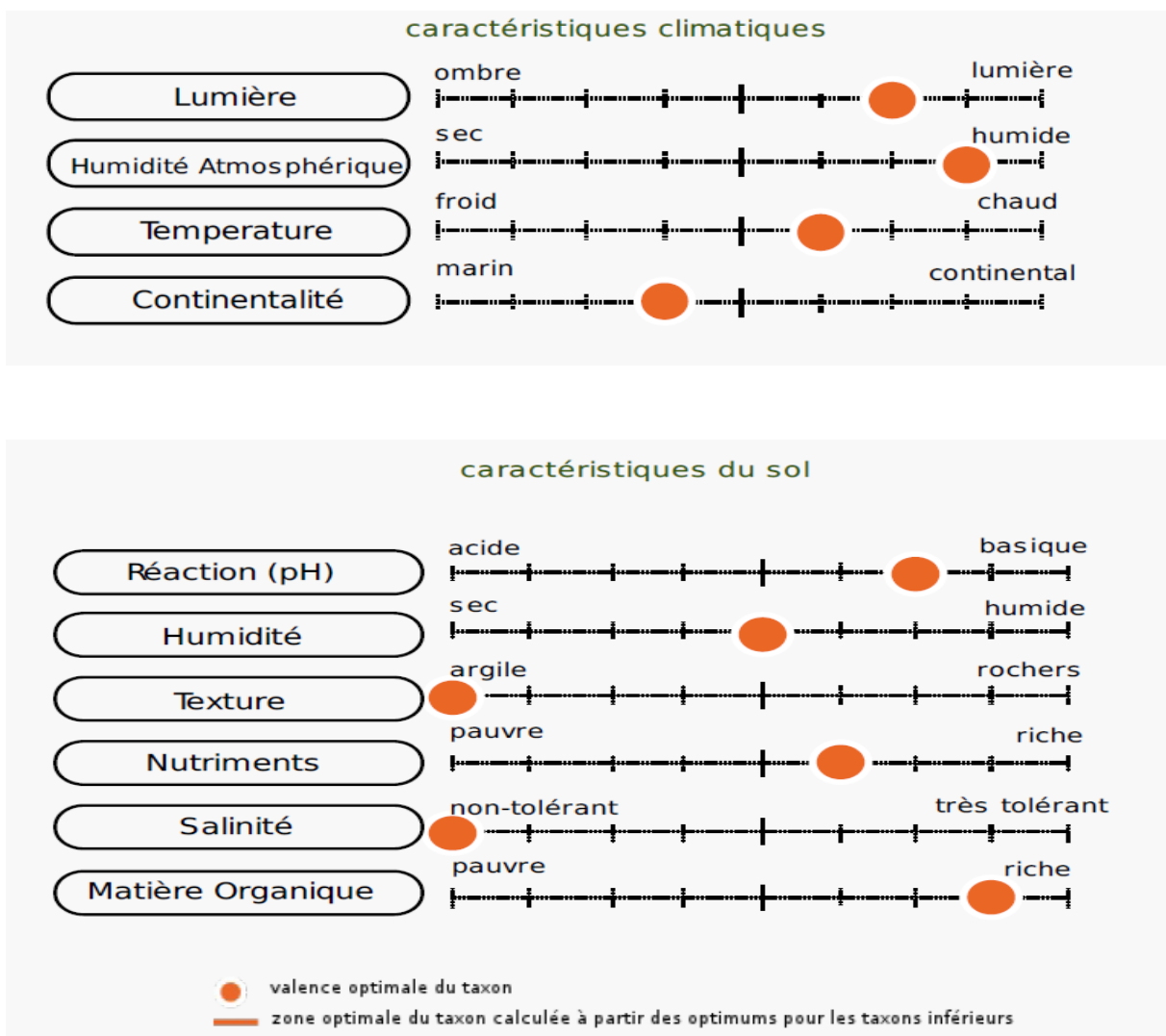


Figure 1 : Optimum Ecologique de la Valériane (Julve Ph., 2014) (Tela Botanica)

La Valériane se retrouve sur la quasi-totalité de l'Europe, jusqu'à l'extrémité Est de la Russie, sur la totalité du continent Américain, notamment sur la moitié Nord, et la face Ouest de l'Amérique du Sud, elle est peu présente en Afrique, hormis en Afrique du Nord.



Figure 2 : Répartition de la Valériane selon l'Angiosperm Phylogeny Website (Stevens P. F., 2001)

En France on la retrouve sur quasiment tout le territoire, sauf sur le pourtour méditerranéen (Inventaire National du Patrimoine Naturel, 2015).

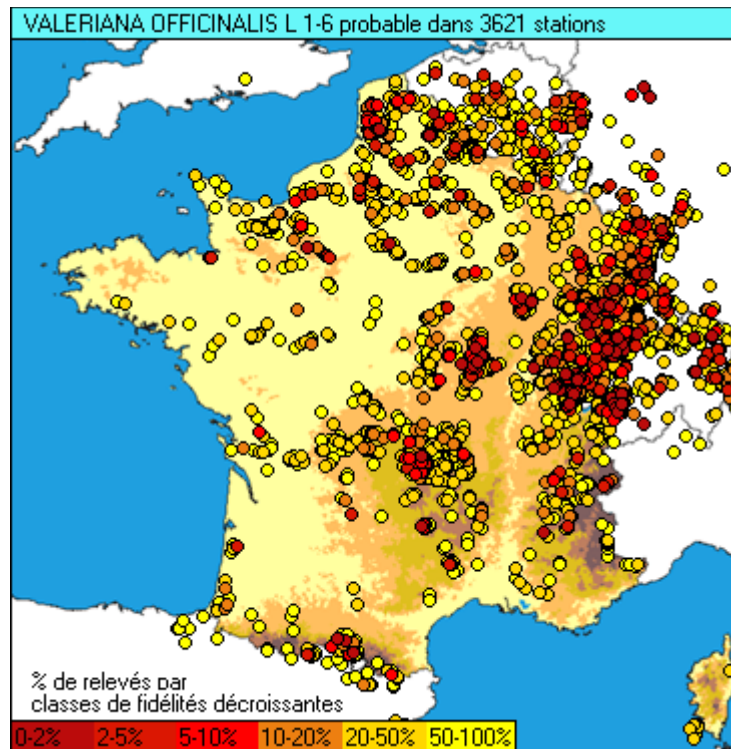
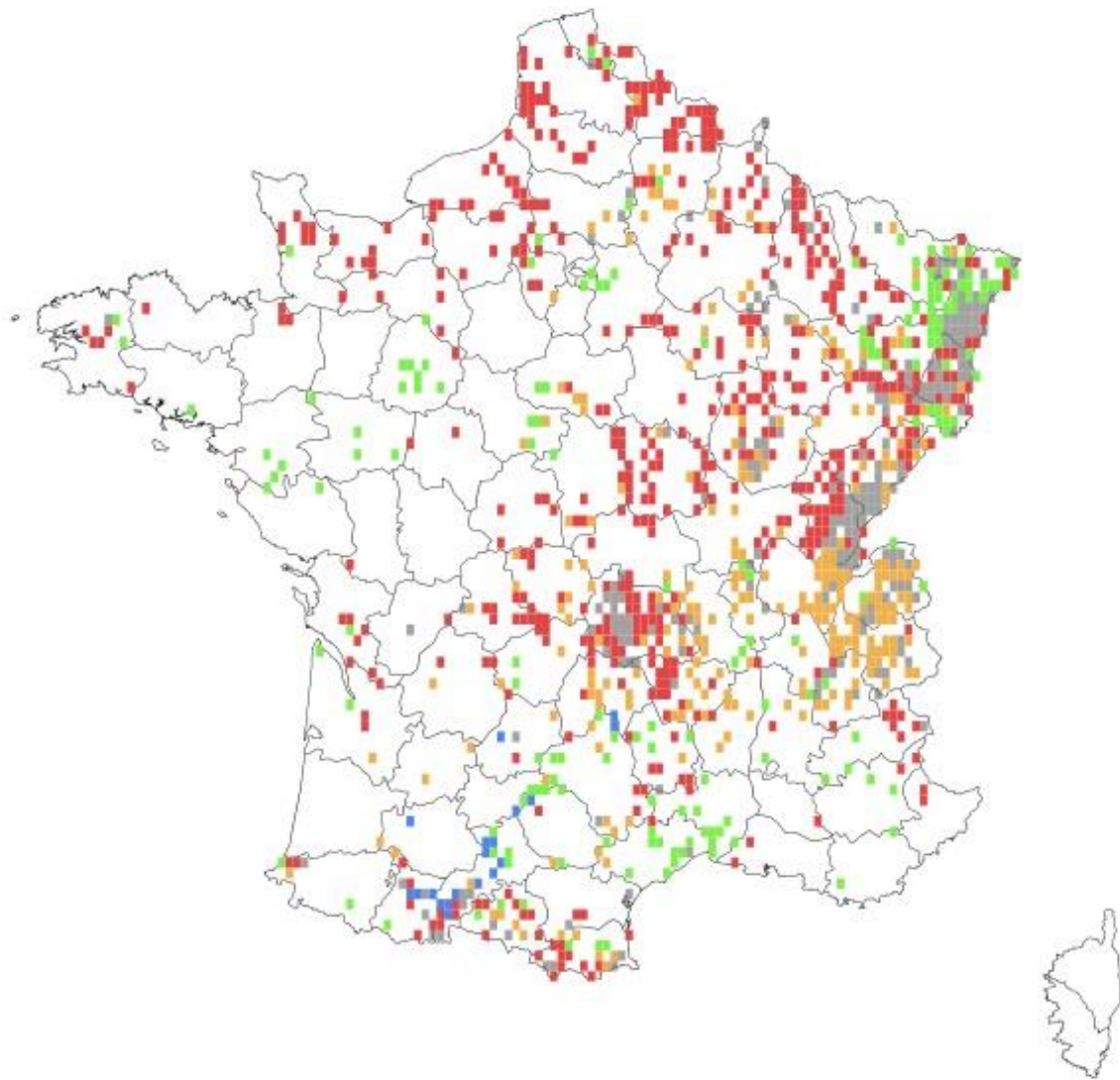


Figure 3 : Banque « SOPHY » de données phytosociologiques par Gilles Grandjouan, Patrice de Ruffray et Henry Brisse – 2010 (Tela Botanica).





- Maille : comportant plusieurs sources de données distinctes
- BazNat - Flore : données issues des prospections flore de la base de données naturaliste du réseau BazNat.
- Flora data : données issues des observations publiques du programme Flora data de Tela Botanica.
- SOPHY, banque de données botaniques et écologiques : données issues de SOPHY, une banque de données botaniques et écologiques réalisée par P. DE RUFFRAY, H. BRISSE, G. GRANDJOUAN et E. GARBOLINO dans le cadre de l'Association d'Informatique Appliquée à la Botanique (A.I.A.B.).
- IFN : données issues des données brutes mises en ligne de l'Inventaire Forestier National

Figure 4 : Répartition de *Valeriana officinalis* en France selon plusieurs banques de données (Tela Botanica)

### **3.2 Lieux de production de la Valériane**

En Europe, chaque année sont produites environ 1 200 tonnes de racines de Valériane, sur une surface d'environ 400 hectares. En France, environ 80 hectares sont alloués à cette production dont plus de 40 hectares en Anjou (Institut Technique Interprofessionnel des Plantes à Parfum, Médicinales et Aromatiques, 2015).

### **3.3 Mode de culture de la Valériane**

La Valériane est cultivée pour sa racine, dans un sol enrichi en sable pour faciliter sa récolte. Le sol doit être préparé deux années avant la récolte, pendant la première année le sol devra être labouré en profondeur et nettoyé des mauvaises herbes. Durant la deuxième année, on peut enrichir le sol avec du compost et/ou du fumier. Il est également conseillé d'apporter des engrais verts qui seront enfouis dans le sol afin d'obtenir un apport riche en azote dont la plante est demandeuse. Pendant la troisième année, on implante la Valériane selon diverses méthodes (Dufresne C. et Ouellet C., 2009) :

- Méthode du semis en serre qui se déroule à la mi-Mars, grâce à un semoir mécanique pour de grandes quantités, mais peut être réalisé manuellement en déposant 2 à 3 graines par cellules pour de petites surfaces. Les semis devront être maintenus humides et les semences mettent 10 à 20 jours pour germer.
- Méthode du semis en pépinière, qui s'effectue en Mai pour éviter les risques de gel, car la semence s'effectue à la volée, le sol est ensuite ratissé.

Ces deux méthodes sont préférables pour de grandes échelles de production (Dufresne C. et Ouellet C., 2009).

### **3.4. Enrichissement du sol**

La Valériane est très demandeuse en eau, c'est pour cela qu'il faut maintenir une irrigation en eau suffisante, notamment en Juin et en Juillet, qui est la période de forte croissance. Le fait d'enrichir le sol en sable pour faciliter la récolte, permet également de conserver un sol riche en eau. La Valériane nécessite peu d'entretien pendant la première année de croissance, cependant, bien que ceci n'ait jamais été prouvé scientifiquement, certains récoltants coupent les premières tiges florales qui apparaissent afin de favoriser la pousse de la racine qui est l'organe privilégié de cette plante (Dufresne C. et Ouellet C., 2009).

Durant le printemps de la deuxième année, il faut désherber les mauvaises herbes tout en faisant attention à ne pas abimer les racines de Valériane. Cette méthode doit être effectuée manuellement pour une agriculture biologique, ou grâce à des produits phytosanitaires en cas de culture classique (Dufresne C. et Ouellet C., 2009).

### **3.5 Récolte de la plante**

La récolte s'effectue en général entre mi-Septembre et mi-October de la deuxième ou troisième année, lorsque les feuilles de la plante jaunissent. Seul le système racinaire doit être récolté, c'est pour cela que la tige sera fauchée le plus proche possible du sol afin de garantir la qualité du produit obtenu pour avoir un maximum de racines représentant le produit fini de la drogue.

La récolte des racines peut se faire manuellement, ce travail est facilité par le fait que le sol soit enrichi en sable. Il est nécessaire de secouer les racines afin de retirer les éléments non désirés. Une récolteuse de pommes de terre peut effectuer le travail car celle-ci permet une récolte profonde, mais risque d'arracher certaines extrémités de racines, ce qui peut induire une perte en principes actifs. (Dufresne C. et Ouellet C., 2009)

### 3.6 Séchage

Les racines sont ensuite nettoyées à l'eau avant d'être séchées. Selon une étude (Whitten G., 2004), il est conseillé de laisser les racines s'égoutter à une température de 20°C avec un taux d'humidité de 40 à 60 %. Ensuite, il faut couper les racines en morceaux avant de les disposer dans un séchoir dont la température sera augmentée progressivement de 20°C à 40°C sur une période de 48 heures. L'eau contenue dans les racines de Valériane représente 75 à 85% de leur poids en temps normal, mais celle-ci sera réduite pour atteindre au maximum 15%. Cette méthode ne diminue pas les taux d'acide valérique contenus dans les racines.

Le séchage est utilisé pour obtenir une poudre sèche de Valériane, cependant on utilisera directement les racines fraîches pour obtenir de l'huile essentielle grâce à une distillation. On doit obtenir au minimum 4 millilitres d'huile essentielle par kilogramme de racine de Valériane (ANSM, 2002).

## 4. Etude botanique

### 4.1 Classification taxonomique

Embranchement	Spermatophytes
Sous-embranchement	Angiospermes
Classe	Dicotylédons
Ordre	Dipsacales
Famille	Valérianacées
Genre	<i>Valeriana</i>
Espère	<i>Valeriana officinalis L.</i>

Tableau 1 : Classification taxonomique de la Valériane (Bock B. et al., 2014)

### 4.2 Description de la plante

La Valériane est une plante vivace, bisannuelle, émettant des stolons souterrains pouvant dépasser un mètre (Wichtl M. et Anton R, 2003). Elle est de couleur vert claire, glabre ou pubescente. Très odorante, elle émet des stolons terminés par une rosette de feuilles à segments nombreux et étroits.

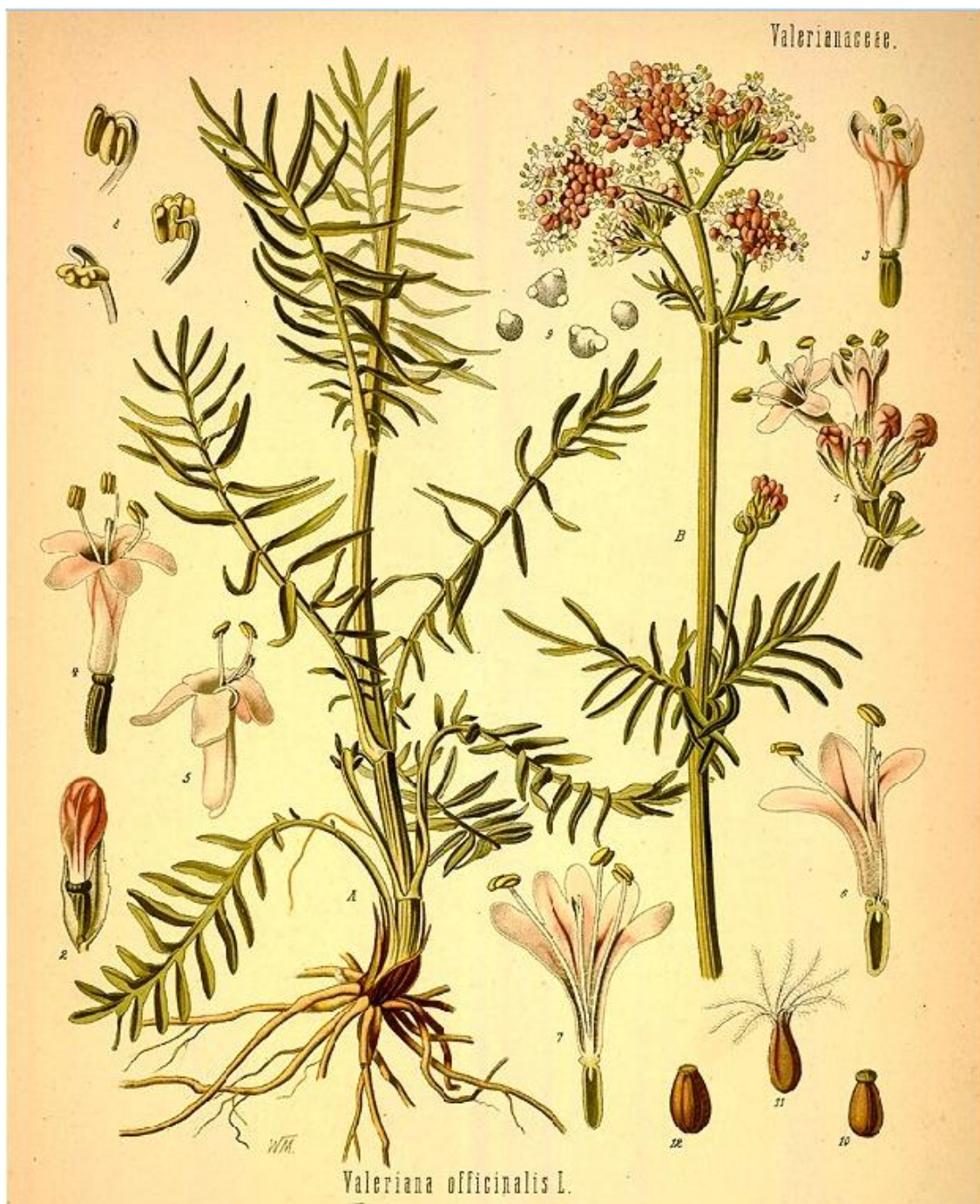


Figure 5 : Planche de *Valeriana officinalis* (Domenicus Malleotus)

#### 4.2.1. Les feuilles

Les feuilles sont en rosette à la base, opposées sur la tige, pennatiséquées, avec 11 à 21 segments dentés. La face inférieure est légèrement velue (Meras Marie-Jeanne, 2003).



Figure 6 : Feuilles de *Valériana officinalis* (Kamenicek J., 2009)

#### 4.2.2. La tige

La tige est creuse et d'aspect cannelé, elle peut atteindre jusqu'à 1,50 mètres de hauteur. La tige est robuste, pubescente aux nœuds (Perrot E. et Paris P., 1971).

### 4.2.3 Les fleurs

Les fleurs sont petites, rosées ou blanches et apparaissent de Mai à Août. Elles sont disposées à l'extrémité de la tige de façon ombelliforme. (Meras Marie-Jeanne, 2003). La corolle est infundibuliforme divisée au sommet en cinq lobes inégaux, elle forme une bosse antérieure à la base (Perrot E. et Paris P., 1971). Le calice est composé d'une douzaine de languettes repliées vers l'intérieur qui persistent autour du fruit. L'androcée est composé de 3 étamines qui sont soudées à la corolle. Le gynécée est infère, tricarpellé et trilobulaire. Il est composé de trois carpelles dont un seul fertile qui pourra donner le fruit (Ghedira K. et al., 2008).

### 4.2.4 La graine

Les graines sont dépourvues d'albumen et d'endosperme, elles sont petites, nombreuses et de couleur brune (Meras Marie-Jeanne, 2003).

### 4.2.5 Le fruit

Le fruit est un akène, surmonté d'une aigrette de soies plumeuses. Il peut être poilu ou glabre (Meras Marie-Jeanne, 2003).



Figure 7 : Fruits de *Valeriana officinalis*, (Bucan S., 2008)



#### **4.2.6. Les organes souterrains**

Le rhizome gris-jaune à gris-brun clair est conique à cylindrique et atteint environ une longueur de 50 mm et un diamètre de 30 mm, atténué ou comprimé à la base, il possède de nombreuses racines qui le recouvrent le plus souvent entièrement. L'apex présente habituellement une cicatrice, laissée par les parties aériennes, les bases de tiges sont rarement présentes, suite au mode d'extraction su sol des racines.

« La coupe longitudinale du rhizome montre une moelle lacuneuse et des cloisons transversales. Les racines sont abondantes, de même teinte que le rhizome, presque cylindriques, leur diamètre est de 1 mm à 3 mm, leur longueur peut dépasser 100 mm, les racines latérales, filiformes et fragiles, sont peu nombreuses; la cassure est courte. Les stolons présentent des nœuds saillants séparés par des entre-nœuds striés longitudinalement, d'une longueur de 20 mm à 50 mm; leur cassure est fibreuse. » (ANSM, Pharmacopée Française, 2002)

## 5. Composition de la drogue de Valériane

### 5.1. Composition de la racine

La racine est la partie de la plante utilisée pour obtenir les propriétés sédatives de la Valériane. Dans celle-ci nous trouvons deux principaux groupes moléculaires, les sesquiterpènes dont la Valériane tire principalement ses propriétés et les iridoïdes.

#### 5.1.1 Les sesquiterpènes

De nombreuses plantes doivent leurs propriétés pharmacologiques aux sesquiterpènes, c'est également le cas de la Valériane qui contient aussi des iridoïdes. Les premiers sesquiterpènes isolés furent le cadinène et le caryophyllène à la fin du XIXe siècle par Otto Wallach qui reçut le prix Nobel de chimie en 1910 (Fraga B.M., 2008). La première description structurale a été celle du farnésol en 1913. Depuis, le nombre de molécules connues a largement augmenté. Ces molécules appartiennent à la famille des terpènes, qui sont formées par la réaction d'isopentyl-pyrophosphate (IPP) avec trois éléments possibles :

- Le diméthylallyl-pyrophosphate (DMAPP)
- Le géranyl-pyrophosphate (GPP)
- Le géranylgéranyl-pyrophosphate (GGPP)

Les terpènes ont pour formule de base  $(C_5H_8)_n$ , ce sont des unités d'isoprènes assemblés de façon linéaire ou cyclique (Dewick P.M., 2002).

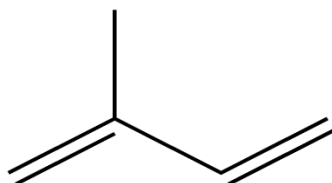


Figure 8 : Une unité d'isoprène C<sub>5</sub>H<sub>8</sub> (Pherobase)

Les sesquiterpènes résultent de l'unité de 3 isoprènes et ont pour formule de base C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>.

Il existe une grande variété de sesquiterpènes, ceci résulte du fait que le précurseur de toute la série, le 2 E,6 E-FPP est un composé très réactif. Son isomère, le 2Z, 6 E,-FPP peut subir une cyclisation, et sera à l'origine des sesquiterpènes les plus répandus, l'humulène et le caryophyllène (Bruneton J., 2009).

Les sesquiterpènes semblent avoir de nombreux rôles comme : régulateur de croissance, attirer les insectes. Certaines mycotoxines sont d'origine sesquiterpénique comme l'ipoméamarone et le trichothécène (Bruneton J., 2009).

Dans le cas de la Valériane, deux sesquiterpènes sont fortement impliqués dans ses propriétés pharmacologiques : la valérénone et l'acide valérénique.

### 5.1.2 Les iridoïdes

Les iridoïdes sont des monoterpènes qui possèdent un squelette cyclopental. Ils possèdent généralement dix atomes de Carbone. Le Carbone C11 est souvent inclus dans un groupe carbométhoxyle ou carboxylique. Dans le cas des Valerianacea, ce groupe est remplacé par un hydroxyméthyle (Dinda B., 2007).

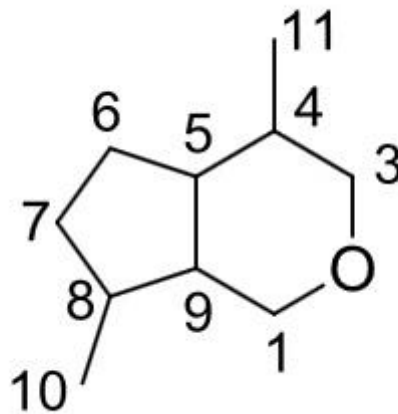


Figure 9 : Structure d'un Iridane, squelette de base d'un iridoïde (Lemoine H., 2012)

Ce groupe est composé majoritairement d'hétérosides d'iridoïdes, dont plus de 300 structures ont été décrites entre 2004 et 2005, et d'hétérosides de sécoiridoïdes. (Dinda B. et al., 2007). Le nom iridoïde provient de fourmis du genre *Iridomirmex detectus* à partir desquelles furent isolées en 1956 des molécules impliquées dans les mécanismes de défense de ces insectes (Cavill G. et al., 1956). Le premier iridoïde à être isolé est l'iridodial, qui est la structure de base de ces composés



Figure 10 : Structure d'un Iridodial en équilibre avec sa forme lactol (Lemoine H., 2012)

Les iridoïdes sont présents uniquement chez les dicotylédons, en particuliers les Asteridae, ce qui en fait un marqueur taxonomique (Jensen S-R. et al., 2002). A l'heure actuelle il existe 2 types de classification des iridoïdes (Lemoine H., 2012).

La classification de Bianco qui les divise en deux groupes (Bianco A. et al., 1994) :

- les composés iridoïques divisés en quatre catégories (glycosides d'iridoïdes, iridoïdes simples, les sécoiridoïdes et les bis-iridoïdes),
- les alcaloïdes monoterpéniques.

La classification de Franzyck qui les divise en trois groupes (Franzyck H. et al., 2000) :

- les hétérosides d'iridoïdes,
- les iridoïdes simples,
- les alcaloïdes monoterpéniques.

L'extraction des iridoïdes est délicate car ce sont des composés instables. Elle s'effectue grâce à des solvants polaires, ensuite vient une étape de séparation obtenue par une réextraction du résidu dans l'eau grâce à l'aide de solvants non miscibles (Bruneton J., 2009). Ces composés jouent un rôle important dans la relation plante-animal et bien qu'ils aient été découverts chez une espèce de fourmi, les insectes qui en sont pourvus sont plutôt rares. En phytothérapie, de nombreuses plantes utilisées ont des propriétés pharmacologiques grâce à ces molécules :

- L'*Hapagophytum Procumbens* dont les racines sont utilisées pour les douleurs ariculaires mineures, peut contenir jusqu'à 2% d'harpagosides (Endo T. et al., 1978).

- La *Gentiana Lutea* voit ses racines sèches utilisées pour stimuler l'appétit, elle peut contenir 9% de gentiopicrosides (El-Naggar L. et al., 1980)

- L'*Olea Europea* est utilisé pour ses propriétés hypotensives, hypoglycémiantes légères, et anti-cholestérolémiantes (Précis de Phytothérapie, 2012). Les feuilles sèches qui sont utilisées contiennent jusqu'à 9% oleuropéine (Dinda B. et al., 2007).

Cependant, les propriétés de la Valériane sembleraient dues aux sesquiterpènes plutôt qu'aux iridoïdes.

## 5.2. L'huile essentielle de Valériane

La teneur en huiles essentielles des racines est de 3 à 4 ml/kg, elle est sécrétée par des cellules situées dans l'endoderme de la racine. De composition complexe, plus de 70 composés ont été identifiés. La plupart de ces constituants ne sont pas préformés dans la racine mais s'obtiennent lors de la distillation ou de la conservation de la plante fraîche. (Rombi M., 1991).

L'huile essentielle, lorsqu'elle vient d'être préparée est un liquide dont la couleur varie du vert au brun, fluide et légèrement acide. En vieillissant l'huile va s'épaissir, la teinte brune va s'intensifier. Elle va acquérir une odeur désagréable dont la formation d'acides isovalériques serait à l'origine (Collin E., 1903).

### **5.2.1. Composition de l'huile essentielle**

La composition de l'huile essentielle varie énormément d'une espèce à une autre, au sein d'une même espèce de nombreux facteurs peuvent influencer comme la nature du sol, l'ensoleillement, l'altitude et la période de récolte.

### **5.2.2. Les carbures monoterpéniques**

Les monoterpènes sont actuellement 16 à être identifiés. Les principaux sont :

- l' $\alpha$ -pinène, qui représente de 3.9 à 10.1% de l'huile essentielle,
- le camphène qui représente de 6.4 à 14.4% de l'huile essentielle,
- le  $\beta$ -phellandrene jusqu'à 2.4 %,
- le p-cimène jusqu'à 1.5%,
- le limonène jusqu'à 1.2%.

Il existe onze autres composés sont présents de façon moindre, ils représentent moins de 1% de l'huile essentielle ou sont présents uniquement à l'état de traces (Bos R. et al. 1997).

### **5.2.3. Les alcools monoterpéniques**

Ce sont douze alcools monoterpéniques qui ont été isolés (Meras M-J., 2003). Le bornéol qui est le principal est présent de 0.1 à 0.6% (Bos R. et al., 1997). Les autres principaux sont : l' $\alpha$ -terpinéol, le citronellol, le myrténol et l'élémol. Les autres sont présents en plus faible quantité comme le trans-carvéol ou le carvacrol (Pineau S., 2012).

#### 5.2.4. Les esters

Il existe deux groupes d'esters dans l'huile essentielle, les esters de l'acide acétique et les esters de l'acide isovalérique (Pineau S., 2012). Le principal ester est l'acétate de bornyle qui représente de 3.5 à 5.4% de l'huile essentielle, c'est un ester de l'acide acétique. Les principaux esters de l'acide isovalérique sont : l'isovalérate de citronellyle qui représente de 0.2 à 2.1% de l'huile essentielle et l'isovalérate de bornyle.

#### 5.2.5. Les carbures sesquiterpéniques

Près de quinze composés ont été isolés et identifiés (Meras M-J, 2003). Les plus importants sont le bicycloélémente qui représente jusqu'à 1.5% et le  $\beta$ -caryophyllène qui représente jusqu'à 7.2% de l'huile essentielle (Hendricks H. et al., 1977). L'acide valérénique représente jusqu'à 3% de la composition. D'autres présents en très faible quantité peuvent être cités (Gelot P-A, 2012) :

- $\delta$ -élémente
- $\alpha$ -copaène
- $\beta$ -élémente
- alloecomadendrène
- germacrène-D
- trans- $\beta$ -farnésène
- $\alpha$ -curcumène

### 5.3. Tableau récapitulatif de la composition de l'huile essentielle

Types de composants	Teneur en %
<b>Carbures monoterpéniques</b>	
$\alpha$ -pinène	3.9 à 10.1%
camphène	6.4 à 14.4%
$\beta$ -phellandrene	2.4%
p-cimène	1.5%
limonène	1.2%
<b>Alcools monoterpéniques</b>	
bornéol	0.1 à 0.6%
<b>Esters</b>	
acétate de bornyle	3.5 à 5.4%
isovalérate de citronellyle	0.2 à 2.1%
<b>Carbures sesquiterpéniques</b>	
bicycloélémane	1.5%
$\beta$ -caryophyllène	7.2%
acide valérénique	3%

Tableau 2 : Récapitulatif des composants de l'huile essentielle de Valériane

De nombreux composants sont présents à l'état de traces uniquement, ce qui indique leur absence du tableau. Les onze autres carbures monoterpéniques représentent moins de 1% de l'ensemble.



#### **5.4. Description de la Pharmacopée Européenne et critères qualitatifs**

La Pharmacopée Européenne définit la composition de la drogue de Valériane dans la monographie 0453. Celle-ci a été revue en Juin 2014 et a été modifiée en Juillet 2015, révision uniquement d'ordre technique dans le supplément 8.5. Les organes souterrains entiers ou fragmentés contiennent au minimum 4 ml/kg d'huile essentielle et au minimum 0.17% d'acides sesquiterpéniques exprimés en acide valérénique. Les organes souterrains coupés contiennent au minimum 3 ml/kg d'huile essentielle et au minimum 0.10% d'acides sesquiterpéniques exprimés en acide valéréniques (Pharmacopée Européenne, monographie 0453). La teinture de Valériane doit avoir une teneur en sesquiterpènes de 0.015% au minimum.

## **Conclusion**

Dans cette première partie nous avons vu que la Valériane était très utilisée depuis des siècles et ce sur plusieurs parties du Globe. La culture de cette plante nécessite certains critères climatiques et un sol plutôt argileux. Les racines de Valériane contiennent plusieurs composés intéressants que sont les iridoïdes, les sesquiterpènes et de l'huile essentielle qui n'est généralement pas utilisée. Les sesquiterpènes ont un rôle important dans le monde végétal et dans la Valériane ce sont ces composés qui lui confèrent ses propriétés sédatives car les iridoïdes sont des composés très fragiles qui se détruisent très rapidement après la culture de la plante.

## **Partie 2**

### **Propriétés thérapeutiques et études cliniques**

## **1. Propriétés thérapeutiques de la Valériane**

Nous avons pu voir les caractéristiques générales de la Valériane, ses origines historiques, la façon de la cultiver et sa composition générale. De plus, la Valériane est une plante très utilisée en Phytothérapie. L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé reconnaît un usage thérapeutique des organes souterrains de la Valériane, à condition que celle-ci remplisse les exigences de la Pharmacopée Européenne et Française. La Valériane est enregistrée sous la monographie 453. De ce fait, tous les médicaments à base de Valériane que l'on retrouve en Pharmacie possèdent l'indication suivante :

« Traditionnellement utilisée pour réduire la nervosité des adultes et des enfants, notamment en cas de troubles du sommeil. »

L'ANSM encadre son utilisation dans la monographie : « Valériane fraîche pour préparations homéopathiques ». Dans cette monographie s'appliquent les exigences des Pharmacopée Européenne et Française. Nous verrons également les données pharmacologiques et cliniques autour de la Valériane.

### **1.1. Propriétés sur le système du GABA**

L'Acide Gamma-Aminobutyrique, ou GABA, est un neurotransmetteur du système nerveux central. Lorsque qu'il est libéré dans la fente synaptique, le GABA va agir sur ses récepteurs spécifiques qui sont de deux types : GABA A et GABA B. La fixation sur le récepteur GABA A entraîne une entrée d'ions  $Cl^-$  dans le neurone post-synaptique, et la fixation sur le récepteur GABA B entraîne une fuite d'ion Potassium. Ces deux types de fixation vont provoquer une hyperpolarisation du neurone et donc une diminution du potentiel d'action neuronal, c'est pour cela que l'on dit du GABA que c'est un neurotransmetteur inhibiteur (Blacktop J-M. et al., 2016)

Le GABA est la cible thérapeutique des Benzodiazépines, qui facilitent la transmission gabaergique. Ainsi, ces molécules ont des propriétés anxiolytiques, anti convulsivantes, antiépileptiques et hypnotiques. (Vital Durand D., 2015).

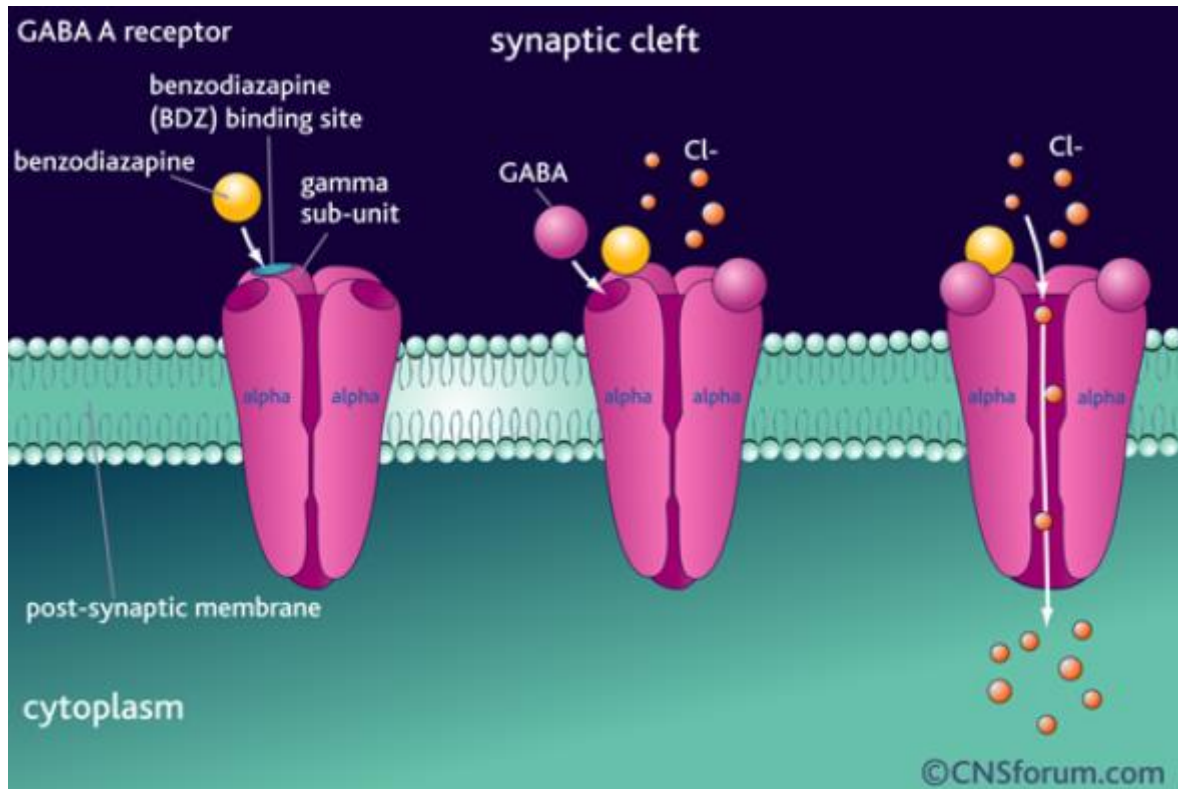


Figure 11 : Mode d'action des benzodiazépines (CNSforum)

Nous savons depuis un certain temps que la Valériane agit au niveau des récepteurs GABA A et des récepteurs aux barbituriques (Menninit T. et al., 1993), ce qui expliquerait les propriétés sédatives de cette plante.

Plus tard, le rôle de la Valériane se précise grâce à la démonstration d'une augmentation de la libération de GABA dans la fente synaptique, et la diminution de son recaptage grâce à des extraits de cette plante (Ortiz J-G. et al., 1999).

Il est prouvé que cette liaison a une activité fonctionnelle. Une étude a évalué l'effet d'un extrait de Valériane sur le tronc cérébral des rats. Pour cette étude il a fallu utiliser de la

bicuculline qui est un antagoniste compétitif des récepteurs GABA A. L'extrait de Valériane a diminué l'activité du tronc cérébral de 29.6 % (+/- 5.1%) et la bicuculline avait conduit à l'inhibition de cette diminution d'activité par antagonisme compétitif (Yuan C-S. et al., 2004)

Ce serait l'acide valérique qui inhiberait le métabolisme du GABA. En effet, une étude a utilisé différents extraits de Valériane en modulant la polarité et la teneur en acides sesquiterpéniques et en acide valérique de ces extraits qui étaient contrôlés par HPLC. Les extraits en forte teneur d'acide valérique sont ceux qui ont le plus activé les récepteurs, alors que ceux qui en étaient dépourvus n'activaient pas les récepteurs GABA A. La concentration en acide valérique est donc un critère quant à l'activation des récepteurs au GABA (Trauner G. et al, 2008).

Le mécanisme moléculaire de l'acide valérique sur les récepteurs du GABA a été partiellement découvert par une étude qui a comparé la spécificité de cet acide sur différentes sous-unités des récepteurs GABA A (Khom S. et al., 2007) : Pour cela, 19 isoformes de récepteurs au GABA A ont été utilisés en clonant les récepteurs d'ovocytes de *Xenopus laevis*, qui est un amphibien utilisé comme organisme modèle. Les récepteurs clonés sont les récepteurs :  $\alpha_{1-6}$ ,  $\beta_{1-3}$ ,  $\gamma_{1-3}$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\pi$ ,  $\rho_{1-3}$  et  $\theta$ . Cette étude a permis plusieurs constats sur l'action de l'acide valérique :

- L'acide valérique déplace la courbe « concentration – effet » vers des concentrations plus faible de GABA et augmente légèrement la réponse du GABA maximale sur le récepteur  $\alpha_1\beta_3$ .

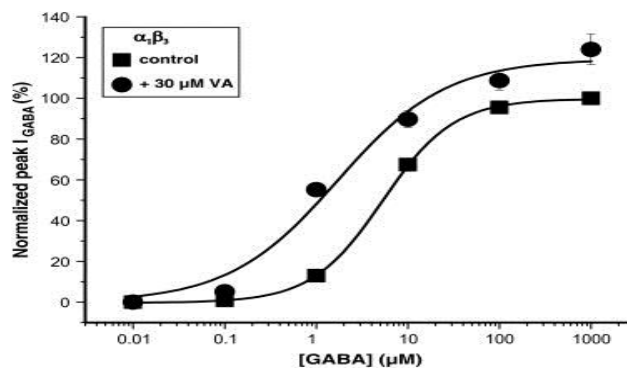


Figure 12 : Courbe concentration-effet en présence d'une concentration de 30  $\mu\text{mol/L}$  d'acide valérique sur le récepteur GABA  $\alpha_1\beta_3$  (Khom S. et al., 2007)

- Il semblerait que les effets de l'acide valérique s'additionnent à ceux des benzodiazépines. Dans l'étude, cette molécule additionne ses effets au Diazépam. Ceci est démontré par le fait que le Flumazénil n'altère pas les effets des benzodiazépines, or le Flumazénil est l'antidote de référence contre les benzodiazépines et inhibe leurs effets (Vital D., 2015). De plus les effets du Diazépam et de l'acide valérique semblent bien additionnés.

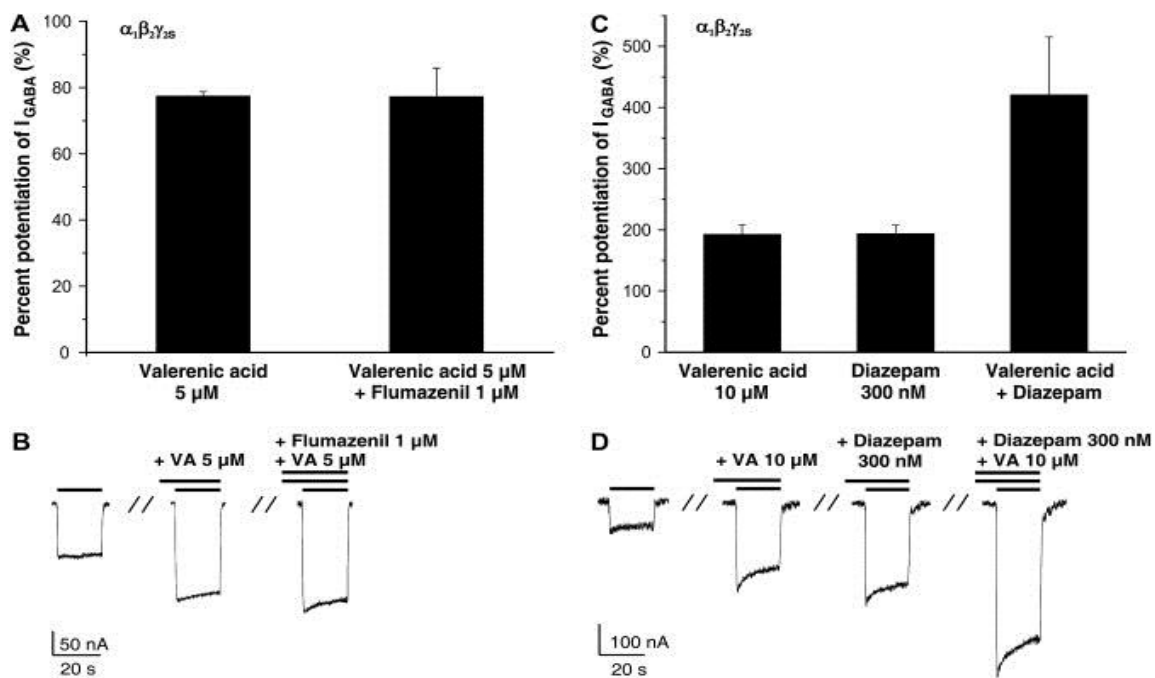


Figure 13 : Action nulle du Flumazénil sur l'acide valérique à gauche et addition de l'acide valérique et du Diazépam à droite (Khom S. et al., 2007)

- L'acide valérique voit l'efficacité de son activité grandement modulée par la sous-unité  $\beta$ . Seuls les récepteurs avec les sous-unités  $\beta_2$  et  $\beta_3$  ont grandement été stimulés. Le récepteur  $\beta_1$  n'a pas conduit à une hausse significative de l'activité. La mutation  $\beta_2N265S$  a conduit à une quasi-annulation de l'effet.

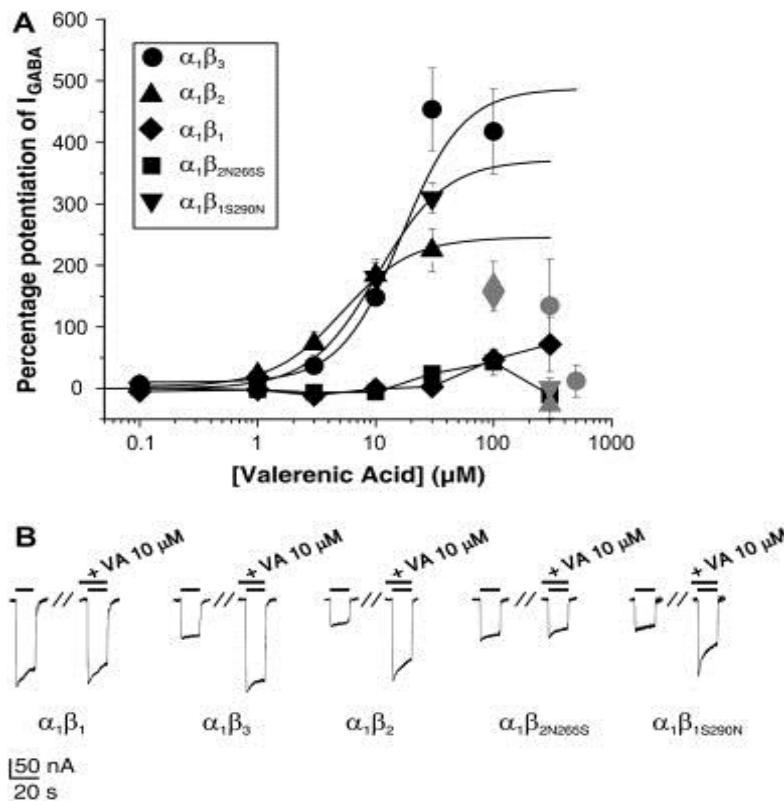


Figure 14 : Effet de l'acide valérique modulé en fonction de la sous-unité  $\beta$  (Khom S. et al., 2007)

- L'acide valérique agirait directement sur les récepteurs GABA A. En effet, l'action de la bicuculline, qui est un antagoniste compétitif des récepteurs du GABA inhibe très fortement l'action de l'acide valérique. De plus, une concentration moindre d'acide valérique induit un temps d'activation plus lent de la cellule. Avec des concentrations plus élevées d'acide valérique un courant appelé « wash-off » dans l'étude a été observé durant la perfusion rapide des ovocytes avec une solution de contrôle. Ceci peut suggérer une déliaison rapide de l'acide valérique, de son site de liaison, situé dans le pore du canal ouvert.



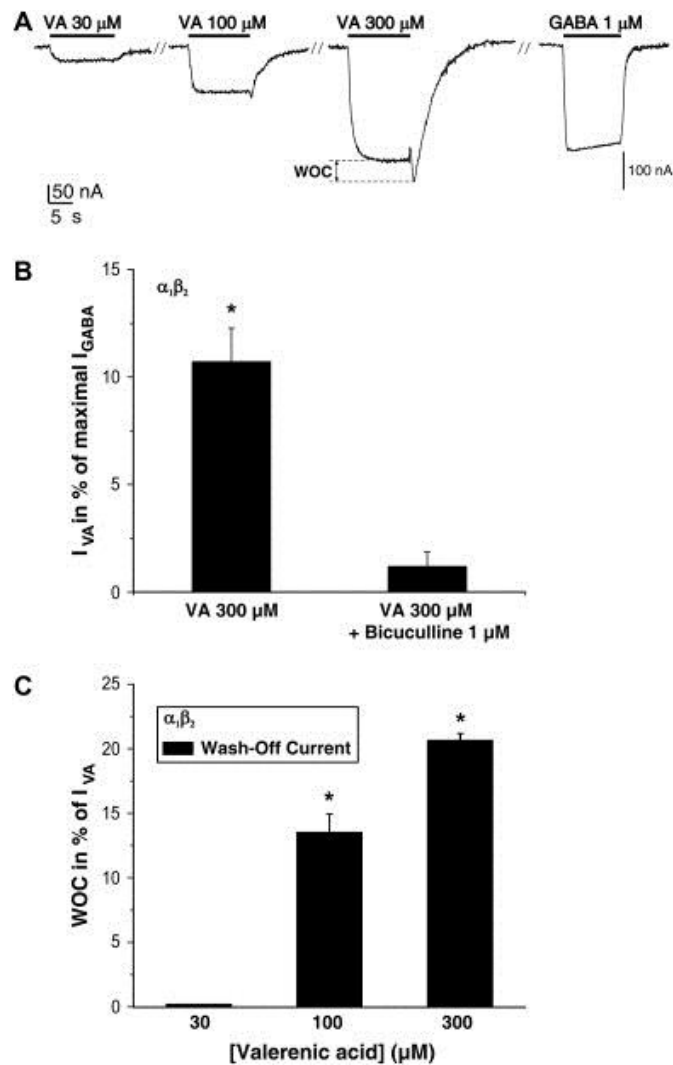


Figure 15 : La bicuculline inhibe l'effet de l'acide valérénique et un effet « wash-off » est observé à certaines concentrations (Khom S. et al., 2007)

- L'acide valérénique a été identifié comme un modulateur allostérique spécifique de certaines sous-unités des récepteurs du GABA A, avec différents potentiels, c'est la sous unité  $\beta$  qui a le rôle le plus important dans l'efficacité :

Subunit combination	EC <sub>50</sub> (μM)	Maximum stimulation of I <sub>GABA</sub> (EC <sub>5-10</sub> ) (%)
α <sub>1</sub> β <sub>2</sub>	5.2 ± 2.4	245.7 ± 53.3
α <sub>1</sub> β <sub>3</sub>	16.6 ± 3.8	487.3 ± 78.9
α <sub>1</sub> β <sub>2</sub> γ <sub>1</sub>	18.0 ± 7.1	235.6 ± 46.4
α <sub>1</sub> β <sub>2</sub> γ <sub>2S</sub>	13.6 ± 4.1	400.0 ± 77.6
α <sub>2</sub> β <sub>2</sub>	7.2 ± 2.6	187.4 ± 36.8
α <sub>2</sub> β <sub>2</sub> γ <sub>1</sub>	16.8 ± 6.4	280.5 ± 36.1
α <sub>2</sub> β <sub>2</sub> γ <sub>2S</sub>	11.3 ± 1.6	421.4 ± 26.3
α <sub>3</sub> β <sub>2</sub>	13.2 ± 10.5	188.5 ± 90.4
α <sub>5</sub> β <sub>2</sub>	7.8 ± 6.1	174.2 ± 57.0
α <sub>4</sub> β <sub>2</sub> γ <sub>2S</sub>	2.5 ± 2.0	68.9 ± 14.1
α <sub>1</sub> β <sub>1S290N</sub>	10.4 ± 3.8	371.3 ± 69.6

Tableau 3 : Puissance et efficacité de l'acide valérienique en fonction du type de récepteur au GABA (Khom S. et al., 2007)

Toutes les études se sont portées sur l'acide valérienique et son efficacité sans tenir compte d'autres composés principaux de la Valériane, ceci montre que les iridoïdes contenus dans la racine n'ont pas d'activité pharmacologique. De plus ce sont des composés qui se dégradent très rapidement après la récolte et qui sont très mal absorbés par l'organisme (Gelot P-A., 2012).

## **1.2. Propriétés sur le système sérotoninergique**

La sérotonine, ou 5-hydroxytryptamine (5-HT), est un neurotransmetteur du système nerveux central. Cette molécule a un rôle à de nombreux niveaux de l'organisme : neurotransmetteur, mobilité du tube digestif, psychiatrie, cycle veille-sommeil. Il existe plusieurs familles de récepteurs à la sérotonine, qui peuvent se situer à différents niveaux : système nerveux central, système digestif, vaisseaux sanguins, plaquettes (Le Bars D., 2007).

De nombreuses familles de récepteurs à la sérotonine sont des cibles thérapeutiques :

- cas des Triptans : qui sont des antimigraineux, agonistes sérotoninergiques des récepteurs 5-HT<sub>1B/1D</sub>, présents dans la circulation artérielle carotidienne et également récepteurs dans le système nerveux central (Vital Durand D. , 2015)
- les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine qui ont un rôle antidépresseur (Vital Durand., 2015).

La sérotonine a un rôle dans la régulation du rythme circadien grâce au récepteur 5-HT<sub>5A</sub> (Gannon R-L. et al., 2009) . Ce récepteur se situerait au niveau suprachiasmatique du système nerveux central (Thomas D-R.. et al., 2006).

Il a été prouvé que l'acide valérénique est un agoniste partiel des récepteurs 5-HT<sub>5A</sub> (Dietz B-M. et al., 2007).

## **1.3. Propriétés sur la mélatonine**

La mélatonine ou N-acétyl-5-méthoxytrypyamine est une hormone sécrétée principalement par la glande pinéale durant la nuit. Celle-ci aurait pour rôle la régulation endogène des rythmes circadiens de l'organisme, en intervenant, entre autre, sur la température du corps (Claustrat B. et Leston J., 2015).

Les récepteurs à la mélatonine, MT1 et MT2, sont une cible thérapeutique. La mélatonine peut être administrée sous forme de comprimés dosés à 2 milligrammes, indiquée pour différents troubles du rythme veille-sommeil, pour l'insomnie primaire chez la personne de plus de 55 ans et dans le syndrome de décalage horaire (Vital Durand D., 2015).

Une action sur les récepteurs à la mélatonine a été démontrée par l'utilisation d'un extrait hydrométhanolique à 45%. Celui-ci s'est montré capable de déplacer la mélatonine des sous-types de récepteurs ML1 et ML2 (Hennebelle T. et al., 2007).

#### **1.4. Propriétés sur le glutamate**

Le glutamate est le neurotransmetteur exciteur le plus puissant de l'organisme. Il agit en exerçant son activité dans la fente synaptique, en se liant à différents récepteurs dont il est spécifique : les récepteurs ionotropes (AMPA, NMDA et kaïnate KAR) et les récepteurs métabotropes (Rodriguez-Moreno A. et Sihra Talvinder S., 2013).

Le glutamate est également un précurseur du GABA. Selon certaines études, les récepteurs métabotropes du glutamate (mGluRs), pourraient être inhibés par la Valériane. Ceci implique indirectement une activité sédatrice, puisque l'action agoniste-potentialisatrice du GABA de la valériane serait appuyée par une action d'inhibition du principal neurotransmetteur exciteur. Cette activité a été démontrée par l'utilisation d'un extrait aqueux de Valériane (Del-Valle Mojica L-M. et al., 2011).

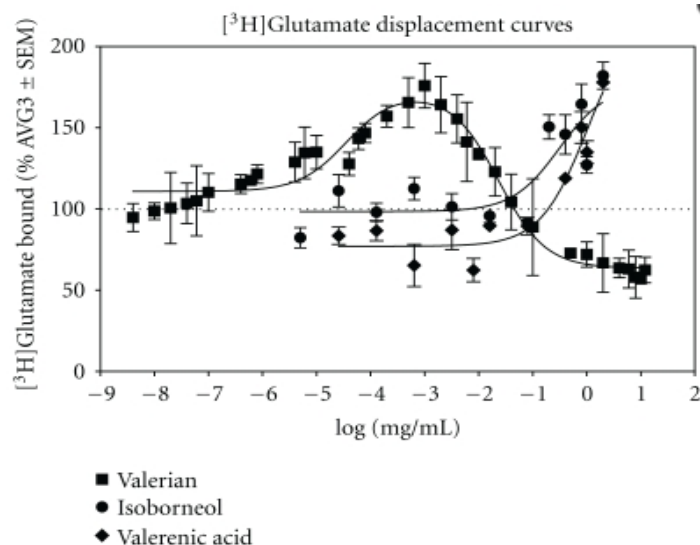


Figure 16 : Effets de la valériane, de l’acide valérénique et de l’isobornéol sur les récepteurs du Glutamate (Del-Valle Mojica L-M. Et al., 2011)

### 1.5. Utilisation anxiolytique

L’anxiété est un mécanisme de défense normal de l’organisme face au stress, qui va mobiliser ses ressources physiologiques et psychologiques. C’est une situation d’adaptation. Généralement, cette anxiété est de courte durée mais peut devenir chronique. Le trouble anxieux généralisé (TAG) se traduit par un sentiment de stress et de panique de façon permanente. En France, le TAG touche environ 5 à 10% de la population générale avec une prédominance pour la population féminine, pour un ratio de 2/1. Le TAG s’accompagne de difficultés d’endormissement et de raideurs musculaires (Clere N., 2014). Il est maintenant démontré du point de vue biochimique, que l’anxiété s’accompagne d’un déséquilibre de certains neurotransmetteurs, le GABA, la sérotonine et la dopamine. On constate en effet une diminution de la production de GABA et une augmentation de la transmission sérotoninergique (Clere N., 2014). La prise en charge classique des troubles anxieux s’accompagne régulièrement par l’utilisation des benzodiazépines qui sont des agonistes GABAergiques. L’utilisation simultanée de Valériane permet l’activation de la voie du GABA et l’augmentation de sa synthèse (Pillon F. et Allaert F-a., 2013).

## 2. Etudes cliniques

### 2.1. Etudes sur l'hyperactivité

Une étude (Gromball J. et al., 2014) a permis de démontrer l'efficacité de l'association de mélisse et d'extraits de racines de valériane dans le traitement de l'hyperactivité de l'enfant de moins de 12 ans. L'hyperactivité infantile se traduit par des problèmes de concentration et d'impulsivité. Lorsque cela leur est possible, les parents d'enfants hyperactifs ont souvent recours à des plantes médicinales car celles-ci sont bien tolérées et acceptées par les parents (Kraft K. 2008) .Les extraits de Valériane améliorent les troubles du sommeil de l'adulte (Fernandez S-M. et al. 2010) et de l'enfant (Francis A-J. et Dempster R-J., 2002), qu'ils soient utilisés en monothérapie ou associés à d'autres plantes.

Cette étude a été réalisée en suivant 169 enfants hyperactifs, âgés de moins de 12 ans grâce à l'observation des pédiatres chargés de les suivre sur une période de 7 semaines au total. Ces enfants se sont vus administrés des comprimés pour une dose quotidienne de 640 mg d'extrait méthanoliques de racine de Valériane, conformes à la Pharmacopée Européenne et 320 mg d'extrait de mélisse.

Au début de l'étude, les symptômes qui prédominaient dans l'ordre décroissant étaient : déficit de concentration, - impulsivité, - déficience de comportement social, - troubles du sommeil, - fatigue matinale. Le suivi des symptômes s'effectuait grâce à un questionnaire standardisé que les pédiatres remplissaient en compagnie des parents, aux dates suivantes : - début de l'étude, - deuxième semaine après le début de l'étude, - septième semaine après le début de l'étude.

A la fin de l'étude, plusieurs résultats ont été constatés :

- la proportion d'enfants ayant des symptômes d'hyperactivité sont passés de 61% à 13%, d'impulsivité de 59% à 22%
- au début de l'étude, 37.6% des enfants souffraient de difficultés à s'endormir contre 9.1% à la fin de l'étude.

- Les enfants ne réussissant pas à dormir une nuit complète représentaient 16.4% de l'échantillon contre 6.1% à la fin de l'étude.
- 2 enfants ont eu des réactions indésirables transitoires.

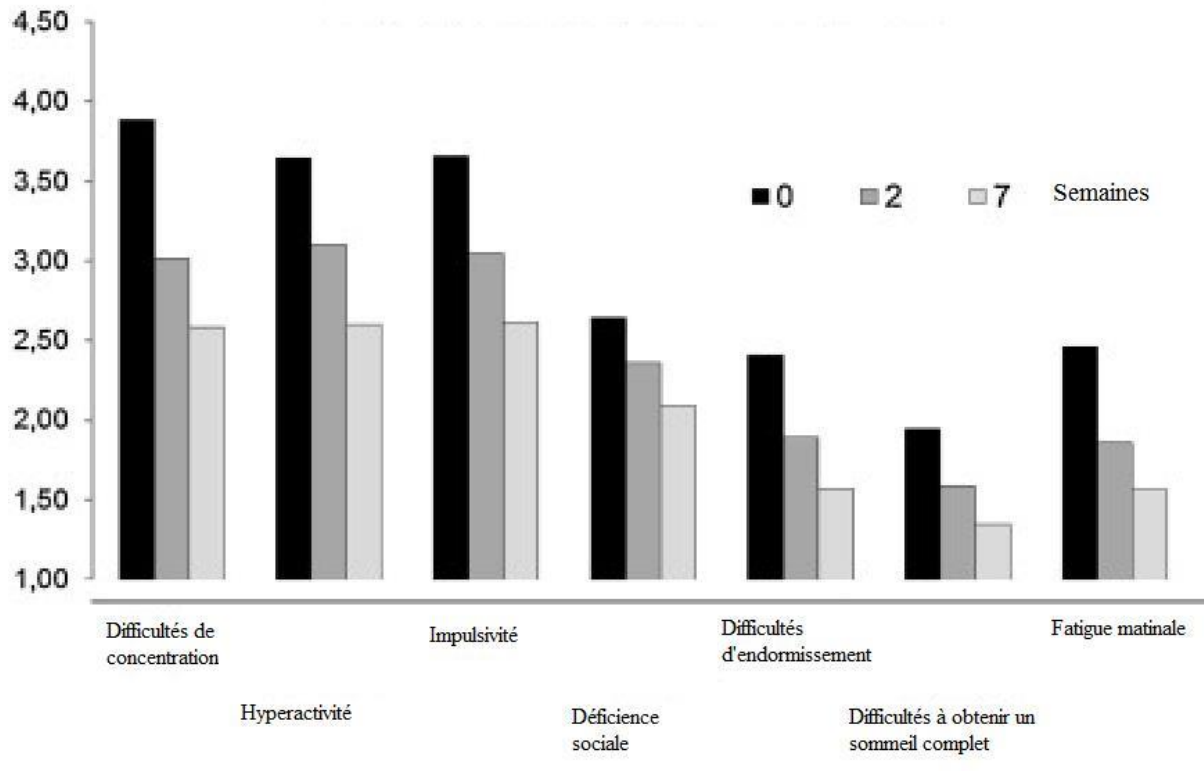


Figure 17 : Incidence des différents symptômes de l'hyperactivité en fonction des semaines d'étude (Gromball G. et al., 2014)

Cette étude permet de démontrer qu'une dose efficace d'extraits de racine de Valériane associée à des extraits de mélisse pourrait être conseillée afin d'améliorer les symptômes de l'hyperactivité.

## **2.2. Etudes cliniques de l'efficacité de la Valériane dans les troubles du sommeil**

L'insomnie est un trouble du sommeil très répandu, qui touche jusqu'à 40% de la population (Ohayon M-M., 2002). Cette plainte est bien trop souvent prise en charge de façon symptomatique par des hypnotiques. Cependant, de nombreuses méthodes alternatives, décrites dans la littérature internationale existent. Avant l'introduction d'un traitement médical de l'insomnie la prise en charge repose sur la caractérisation du type d'insomnie (insomnie d'endormissement, troubles du maintien du sommeil, éveils précoces) et des conséquences de ce manque de sommeil sur la vie du patient (fatigue physique et émotionnelle, troubles de l'attention) (Poirot I., 2012).

La phytothérapie trouve sa place dans la prise en charge de ce trouble. La Valériane, est la plante ayant fait l'objet du plus grand nombre d'études quant à son utilisation dans les troubles du sommeil (Leach M-J. et Page A-T., 2015). De plus, il est reconnu que l'utilisation prolongée de certains hypotoniques pourrait être à l'origine d'une forte augmentation du risque de maladie d'Alzheimer (ANSM, 2012), l'utilisation de ces benzodiazépines présente également de nombreux effets indésirables, comme des troubles de la conscience ou de l'addiction.

La résolution de ces troubles du sommeil ne doit pas reposer exclusivement sur l'utilisation d'hypnotiques ou de ses dérivés, la Haute Autorité de Santé a d'ailleurs émise plusieurs recommandations :



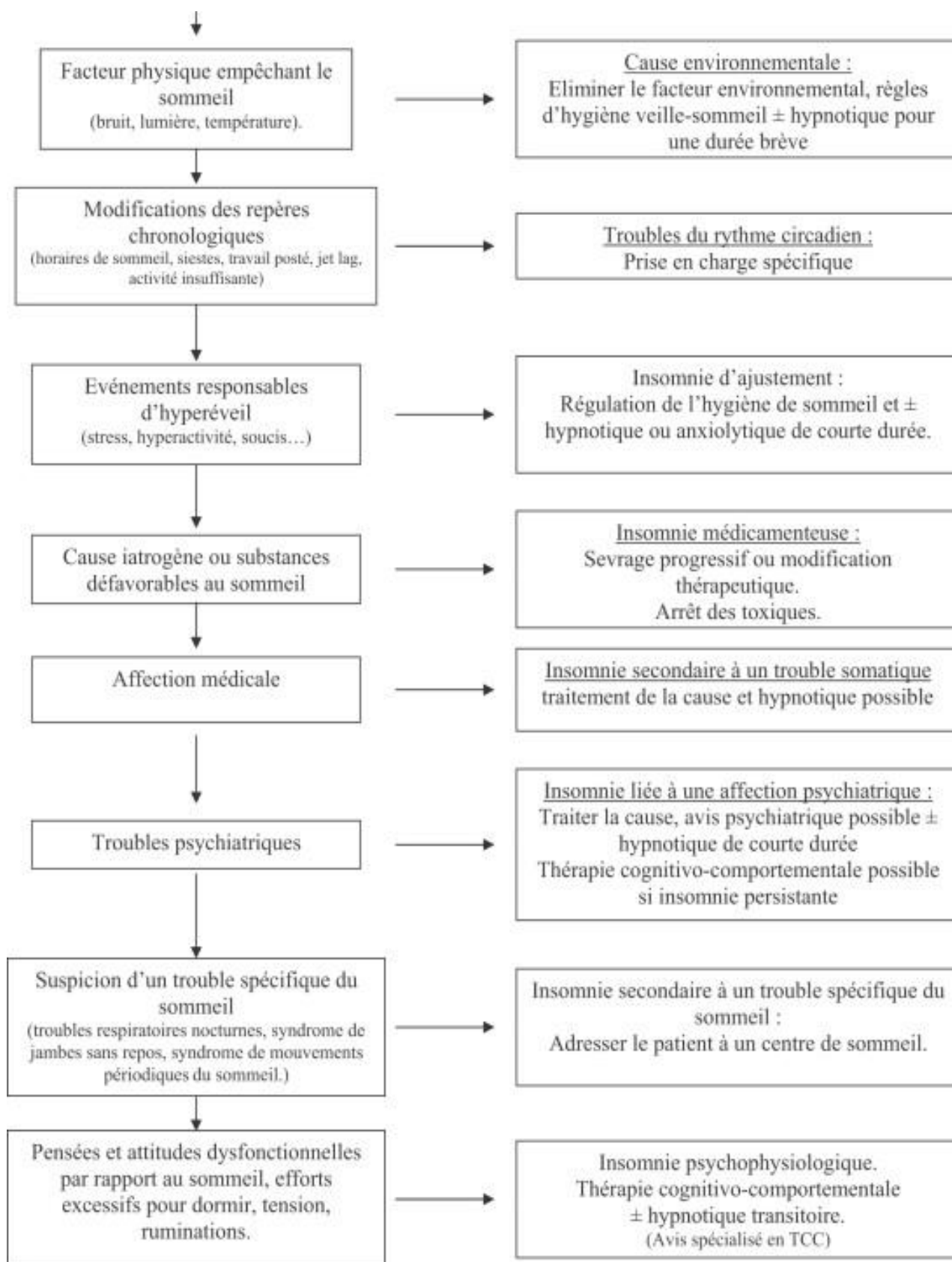


Figure 18 : Recommandations à suivre en fonction des plaintes liées au trouble du sommeil, inspiré des recommandations de la Haute Autorité de Santé (Poirot I., 2012)

De nombreuses études ont été menées sur la Valériane et ses actions dans les troubles du sommeil. En 2002 une étude est allée jusqu'à comparer l'efficacité de la Valériane par rapport à celle de l'Oxazépam qui est une benzodiazépine avec une durée de demi-vie de 8 heures (Vidal D., 2015). Cette benzodiazépine possède la deuxième durée de demi-vie la plus courte après celle du Clotiazépam (5 heures).

Le but de cette étude menée par Ziegler en 2002 (Ziegler G., 2002), était de comparer l'efficacité et la tolérance de la Valériane par rapport à l'Oxazépam, dans le traitement de l'insomnie non organique. Cette étude clinique comparative fut randomisée en double aveugle. Un total de 202 patients souffrant d'insomnies non organiques, classifiée F 51 d'après la classification CIM 10, ont été suivis pour cette étude :

- Le groupe 1, constitué de 102 patients, se voyait administrer quotidiennement 600 mg de Valériane
- Le groupe 2, constitué de 100 patients, recevait la dose quotidienne de 10 mg d'Oxazépam.

La durée totale du suivi a été de six semaines. Tous ces patients âgés de 18 à 73 ans avaient une durée moyenne de 3 mois et demie d'insomnie, les critères de qualité de sommeil et d'insomnie ont été évalués grâce au questionnaire de Görtelmeyer (SF-B ; CIPS 1996).

Au cours de l'étude, 16 patients ont été exclus pour non respect du protocole ou pour des durées de traitement trop courtes. Au total, 78 patients du groupe 1 et 75 patients du groupe 2 ont été retenus pour l'analyse des résultats :

	QS extrait de valériane n=78	QS oxazepam n=75	QS oxazepam – QS valériane IC 95% unilatéral
J0	2,20 +/- 0,49	2,12 +/- 0,54	-
Dernière observation	3,31 +/- 0,75	3,26 +/- 0,72	0,17
Dernière observation – J0	1,11 +/- 0,85	1,14 +/- 0,76	

QS (moyenne +/- écart-type)

Tableau 4 : Analyse des scores de qualité du sommeil (QS) dans le groupe 1 et le groupe 2 lors de l'inclusion et après 6 semaines de traitement (Haute Autorité de Santé, commission de la transparence, 2005)

La qualité du sommeil mesurée dans le groupe 1 et le groupe 2, grâce au questionnaire de Görtelmeyer, après 6 semaines de traitement, indique que le traitement par Valériane a une efficacité au moins égale que le traitement par Oxazépam.

Ce questionnaire permet de comparer plusieurs critères qui semblent améliorés dans les deux cas :

- Sentiment de rafraîchissement après sommeil
- Épuisement psychique dans la soirée
- Symptôme psychosomatique dans la phase de sommeil
- Durée du sommeil.

Des effets indésirables ont été rapportés chez 29 patients sous Valériane et chez 36 patients sous Oxazépam, ces effets ont été classés comme non graves.

Les études sur la Valériane ont fait l'objet de plusieurs méta-analyses, dont la plus récente (Leach M-J. et Page A-T., 2015) a comparé plusieurs études :

<b>Auteurs/Date</b>	<b>Type d'étude</b>	<b>Population étudiée</b>	<b>Extrait/Dose de Valériane</b>	<b>Comparateur</b>
Coxeter et al. 2003 (1)	- Randomisée - Double-aveugle	24 adultes Insomniaques chroniques	<i>Valeriana officinalis</i> , 450 mg d'extrait, 30 minutes avant le coucher	Placebo
Donath et al. 2007 (2)	- Randomisée - Double-aveugle	16 adultes souffrant d'insomnie physiologie ( 1.A.1. )	600 mg d'extrait de racines de Valériane, 60 minutes avant le coucher	Placebo
Hejazi et al. 2012 (3)	- Randomisée - Simple aveugle	90 étudiants souffrant d'insomnie	<i>Valeriana officinalis</i> , une dose ( non spécifiée ), 60 minutes avant le coucher	Coffea Cruda ( Homéopathie ) , une dose toutes les 8 heures
Herrera-Arellano et al. 2001 (4)	- Randomisée - Double-aveugle	20 adultes de 29 à 55 ans, insomniaques	<i>Valeriana edulis</i> , 450 mg d'extrait éthanolique, 60 minutes avant le coucher	<i>Valeriana officinalis</i> , racines, 450 mg d'extrait hydro-éthanolique, 60 minutes avant le coucher

Auteurs/Date	Type d'étude	Population étudiée	Extrait/Dose de Valériane	Comparateur
Jacobs et al. 2005 (5)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Randomisée</li> <li>- Double-aveugle</li> </ul>	391 adultes de plus de 21 ans	<ul style="list-style-type: none"> <li>-<i>Piper methysticum</i> 100 mg avant le coucher</li> <li>-<i>Valeriana officinalis</i>, 60 minutes avant le coucher</li> </ul>	Placebo
Koetter et al 2007. (6)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Randomisée</li> <li>- Double-aveugle</li> </ul>	30 adultes de plus de 18 ans souffrant d'insomnie non organique ( F 51 – 51.2 )	Valériane, 500 mg d'extrait méthanolique	Placebo
Oxman et al 2007. (7)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Randomisée</li> <li>- Double-aveugle</li> </ul>	434 adultes âgés de 18 à 75 ans	<i>Valeriana officinalis</i> , 600 mg 60 minutes avant le coucher	Placebo
Poyares et al. 2002. (8)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Randomisée</li> <li>- Double-aveugle</li> </ul>	19 adultes avec insomnie primaire, avec dépendance aux benzodiazépines	<i>Valeriana wallichii</i> , 100 mg de décoction de racines.	Placebo
Schulz et al 1994. (9)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Randomisée</li> <li>- Double-aveugle</li> </ul>	14 adultes	<i>Valeriana officinalis</i> , 1215 mg d'extraits aqueux	Placebo
Taibi et al. 2009 (10)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Randomisée</li> <li>- Double-aveugle</li> </ul>	16 femmes âgées de 55 à 80 ans	<i>Valeriana officinalis</i> , 300 mg, 30 minutes avant le coucher	Placebo

Auteurs/Date	Type d'étude	Population étudiée	Extrait/Dose de Valériane	Comparateur
Taavoni et al. 2007 (11)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Randomisée</li> <li>- Double aveugle</li> </ul>	100 femmes de 50 à 60 ans, post--ménopausées	<i>Valeriana officinalis</i> , racines, 530 mg 2 fois par jour, pendant 4 semaines	Placebo
Ziegler et al. 2002 (12)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Multicentrique</li> <li>- Double aveugle</li> <li>- Randomisée</li> </ul>	202 adultes âgés de 18 à 70 ans, insomnie non organique	<i>Valeriana officinalis</i> , racines, extrait éthanolique, 600 mg par jour	Oxazépam 10 mg

Tableau 5 : Etudes incluses dans la méta-analyse (Leach M-J. et Page A-T., 2015)

Plusieurs facteurs ont été étudiés dans cette méta-analyse :

- Le temps d'endormissement :

Ce temps a fait l'objet d'une comparaison entre la Valériane et un placebo dans les études 2, 4, 8 et 10, avec une différence non significative.

- La durée du sommeil :

Les études 2, 4, 8 et 9 ont comparé la durée du sommeil. Il n'y a pas eu de différence significative entre la Valériane et le placebo (IC 95%, 65 participants, 3essais). La différence entre *Valeriana Edulis* et *Valeriana Officinalis* (IC 95%, 40 participants, 1 essai) n'a pas été statistiquement significative.

- La qualité du sommeil :

Les études 7, 10, 11 et 12 ont permis d'obtenir des données adaptables à la méta-analyse. La différence de qualité du sommeil entre la Valériane et le placebo (IC 95%, 521 participants, 3 essais) est statistiquement significative.

D'après cette méta-analyse, l'utilisation de la Valériane dans les troubles du sommeil n'augmenterait pas la durée du sommeil et n'améliorerait pas le temps d'endormissement. Cependant, la Valériane augmenterait la qualité du sommeil.

### **2.3 Limites des études cliniques**

Les études cliniques dont la Valériane a fait l'objet présentent des limites. En effet, différents types de Valériane ont été utilisés. Selon l'étude de Poyares, 2002, c'est la *Valeriana Wallichii*, inscrite à la Pharmacopée chinoise que l'on retrouve principalement en Inde et en Chine (Fa-Wu D. et al., 2015) qui a été étudiée, ce qui ne permet pas de démontrer l'efficacité de *Valeriana officinalis* dans les troubles du sommeil.

L'étude de Herrera-Arellano, 2001, traite de *Valeriana edulis*, que l'on trouve en Amérique du Nord (United States Department of Agriculture, 2015), dont la composition diffère de *Valeriana officinalis*.

L'étude de Donath, 2007, ne spécifie pas le type de Valériane utilisée.

Ces variations de type de Valériane utilisées ne permettent pas d'établir avec certitude un extrait standardisé pour les études.

Les posologies utilisées diffèrent selon les études. Certaines études comme celles de Jacobs, 2005, et Hejazi, 2012, ne spécifient pas la dose administrée. Les posologies utilisées quotidiennes connues sont :

- 100 mg : Poyares, 2002
- 300 mg : Taibi, 2009
- 450 mg : Coxter, 2003 ; Herrera – Arellano, 2001
- 500 mg : Koetter, 2007
- 600 mg : Donath, 2007 ; Oxman, 2007 ; Ziegler, 2002
- 1 060 mg : Taavoni, 2007
- 1 215 mg : Schulz, 1994

Il y'a donc des variations qui peuvent aller jusqu'à un facteur 12 selon les études, ceci limite également la crédibilité des études.

Le type d'extrait utilisé n'est pas toujours spécifié. Les études d'Herrera – Arellano, 2001, et de Ziegler, 2002, utilisent un extrait éthanolique. Schulz, 1994, a utilisé un extrait aqueux et l'étude de Koetter, 2007, s'est basée sur un extrait méthanolique. De nombreuses études ne précisent pas le type d'extrait utilisé, ce qui apporte une difficulté supplémentaire quant à l'harmonisation des études réalisées. Il existe donc plusieurs facteurs qui affectent les preuves de l'efficacité de la Valériane dans les troubles du sommeil.



## Conclusion

Nous avons pu voir plusieurs études menées sur la Valériane. Beaucoup d'études ont été réalisées afin de déterminer le mode d'action de cette plante. Elle a été comparée à d'autres médicaments utilisés dans les troubles du sommeil, avec souvent des limites aux études car il n'y a pas assez de standardisation dans les protocoles d'étude, ce qui produit le manque d'unanimité quant aux preuves apportées. Cependant, plusieurs vont dans le même sens et tendent à démontrer une implication de ses principes actifs dans la régulation du sommeil. Les études réalisées *in vitro*, montrent bien que l'acide valérénique agit sur plusieurs récepteurs ou neurotransmetteurs capable d'interagir sur le sommeil. Nous allons maintenant aborder l'utilisation en pratique de la Valériane, et la capacité de développement de l'acide valérénique, possible précurseur d'une nouvelle classe pharmacologique de médicaments.

## **Partie 3**

### **Utilisation pratique et potentiel de développement**

## 1. Utilisations en pratique de la Valériane

La Valériane est très couramment conseillée dans les pharmacies et de nombreuses spécialités à base de cette plante sont prescrites afin d'éviter d'avoir recours à d'autres spécialités. Il est important de bien comprendre cette plante afin de la conseiller correctement, ou d'optimiser sa délivrance sur prescription médicale. Depuis 2004, la directive 2004/24/CE institue un code communautaire relatif à l'utilisation des médicaments à base de plantes. Il est maintenant dit que « l'ancienneté du médicament permet de réduire la nécessité de réaliser des essais cliniques puisque son efficacité est plausible du fait de l'ancienneté de l'usage et de l'expérience » (directive 2004/24/CE).

En Mai 2010 est adoptée le Community herbal monograph on *Valeriana officinalis* L., radix and *Humulus Lupulus* L., flos (EMA/HPMC, 2011), ce qui confère à la Valériane un véritable statut de médicament répondant aux critères de la Pharmacopée.

La monographie de l'EMA relative à la Valériane décrit l'utilisation de cette plante. Pour connaître les critères qualitatifs et quantitatifs il faut se rendre en Section 2 de cette fiche. La section 4 détaille les particularités thérapeutiques de la Valériane (posologie, précautions d'emploi, contre-indications ...) et la section 5 ses propriétés pharmacologiques. Il y'a donc au niveau de l'Union Européenne un véritable statut de plante médicinale pour *Valeriana officinalis*.

### 1.1. Posologie

D'après les études menées, l'EMA (European Medicines Agency) a conclu que le type d'extrait à utiliser serait l'extrait éthanolique, il est d'ailleurs le plus utilisé. Les extraits aqueux ou les préparations en tisane n'ont pas démontré d'efficacité. La posologie la plus probablement efficace serait d'après l'EMA :

- extrait éthanolique (40 – 70% VV) équivalent à 2 à 3 grammes d'extraits secs, en 4 prises maximum
- extrait sec, de 0.3 à 1 gramme d'extrait de racines, en 4 prises maximum.

La durée du traitement doit être au minimum de 2 à 4 semaines afin d'obtenir une efficacité de la plante. Si les troubles du sommeil persistent ou s'aggravent, il est recommandé d'avoir une consultation médicale (EMA/HMPC/150848/2015).

La Valériane est reconnue médicalement par les institutions européennes, il est donc logique que cette plante puisse présenter des effets indésirables.

### **1.2. Effets indésirables**

Les effets indésirables liés à une utilisation normale de la Valériane sont souvent rare et sans gravité, se sont en général des nausées, des troubles intestinaux ou des crampes. Ces effets indésirables disparaissent à l'arrêt du traitement et peuvent être pris en charge de façon symptomatique. Cependant, ces effets indésirables ne concernent pas des doses très élevées, ceci concerne la toxicité de la plante (EMA/HMPC/150848/2015).

### **1.3. Toxicité**

On parle de toxicité de la Valériane pour une dose supérieure à 20 grammes en une prise. Cette dose peut provoquer des symptômes bénins qui sont : de la fatigue, des crampes abdominales, oppression thoracique, étourdissements, tremblements de la main et une mydriase. Ces symptômes disparaissent en 24 heures mais un traitement peut être instauré (EMA/HPMC 2011).

#### **1.4. Contre-indications**

Les patients allergiques à cette plante ne doivent pas l'utiliser. Les enfants âgés de moins de 12 ans ne doivent pas utiliser cette plante. Étant donné le pouvoir sédatif de cette plante, il n'est pas recommandé de conduire ou de manipuler des machines après l'administration de Valériane (EMA/HMPC/150848/2015).

Il n'y a pas d'études démontrant d'effets malformatifs ou tératogènes chez la femme enceinte, cependant il n'existe que très peu de données concernant des suivis de grossesse avec des prises de Valériane. Par précaution il est recommandé de ne pas en administrer chez la femme enceinte (RCP Arkogélules Valériane, 2013).

La Valériane peut interagir avec d'autres médicaments.

#### **1.5. Interactions médicamenteuses**

A l'heure actuelle, seules des données limitées sont disponibles. Il n'existe pas d'interaction cliniquement pertinente avec d'autres médicaments métabolisés par les cytochromes : CYP450 1A2, CYP 2D6, CYP2E1 et CYP 3A4/5 (Gurley B-J., 2005).

Etant donné son mode d'action, la Valériane a la propriété de potentialiser certains sédatifs comme les benzodiazépines, il résulte donc une interaction qui pourrait nécessiter une surveillance selon les cas (EMA, 2011). Une étude suggère que la Valériane peut provoquer une interaction avec certains anesthésiques utilisés dans le cadre d'opérations chirurgicales (Yuan C-S., 2004).

## 1.6. Spécialités à base de Valériane indiquées dans le traitement des troubles du sommeil

### 1.6.1. Spécialités à base de Valériane seule

#### Arkogélules Valériane®

- Composition : Extrait de racine de Valériane, 350 mg de poudre titrée au minimum à 0,17% d'acides sesquiterpéniques exprimés en acide valérénique par gélule.
- Posologie : 2 gélules au dîner et 2 gélules au coucher, si nécessaire on peut porter la posologie à 5 gélules. Chez l'enfant de 12 à 15 ans on réduira la posologie à 1 gélule au dîner et au coucher (Roguet I., 2015).



Figure 19 : Arkogélules Valériane®

## **Elusanes Valériane®**

- Composition : Extrait sec hydroalcoolique de racine de Valériane, 200 mg par gélule
- Posologie : 2 gélules le soir, pendant 4 semaines (RCP, Elusanes Valériane, 2009).



Figure 20 : Elusanes Valeriane®

## 1.6.2. Spécialités à base de Valériane, associée à d'autres plantes

### Biocarde solution buvable®

- Composition :

Plante	Partie utilisée	Quantité 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

Tableau 6 : Composition de Biocarde solution buvable® (RCP Biocarde®,2013)

- Posologie : 15 gouttes au dîner et 15 gouttes au coucher. Chez l'enfant de 6 à 15 ans on diminuera la posologie à 6 gouttes au dîner et 6 gouttes au coucher (RCP Biocarde®).





Figure 21 : Biocarde®

## Dormicalm

- Composition :

Plante	Partie utilisée	Quantité par comprimé
Valériane	Extrait sec hydroalcoolique de racine	125 mg
Mélisse	Extrait sec hydroalcoolique de feuille	112,5 mg
Passiflore	Extrait sec hydroalcoolique de partie aérienne	80 mg

Tableau 7 : Composition de Dormicalm® (RCP Dormicalm, 2013)

- Posologie : Adultes et enfants de plus de 12 ans : 2 comprimés, 30 minutes avant le coucher (Roguet I., 2015).



Figure 22 : Dormicalm®

## Euphytose

- Composition :

Plante	Partie utilisée	Quantité par comprimé
Valériane	Extrait sec hydroalcoolique	50 mg
Passiflore	Extrait sec hydroalcoolique	40 mg
Aubépine	Extrait sec aqueux	10 mg
Ballote	Extrait sec aqueux	10 mg

Tableau 8 : Composition d'Euphytose® (RCP Euphytose®, 2013)

- Posologie : Adultes et enfants de plus de 15 ans : 1 comprimé au dîner et 1 comprimé au coucher. Pour enfants de 6 à 15 ans : 1 comprimé au dîner.



Figure 23 : Euphytose®

## Spasmine®

- Composition :

Plante	Partie utilisée	Quantité par comprimé
Aubépine	Poudre de sommités fleuries	100 mg
Valériane	Extrait sec hydroalcoolique de racines	120 mg

Tableau 9 : Composition de Spasmine® (Roguet I., 2015)

- Posologie : Chez les adultes, 2 à 4 comprimés le soir, pour les enfants à partir de 6 ans 1 à 2 comprimés le soir (Roguet I., 2015).



Figure 24 : Spasmine®

## Tranquital®

- Composition :

Plante	Partie utilisée	Quantité par comprimé
Valériane	Extrait sec hydroalcoolique sur maltodextrine ou sur lactose monohydraté	34,6 mg
Aubépine	Extrait sec aqueux sur maltodextrine	37,8 mg

Tableau 10 : composition de Tranquital® (RCP Tranquital®, 2010)

- Posologie : 4 à 6 comprimés par jour (Roguet I., 2015 ).



Figure 25 : Tranquital®

### 1.7. Conclusions sur la spécialité la plus adaptée

Il existe plusieurs spécialités à base de Valériane indiquées dans les troubles du sommeil. Cependant, étant donné les disparités dans les types d'extraits utilisés et les dosages utilisés on peut émettre une proposition de spécialité répondant au mieux aux recommandations européennes qui regroupent des preuves scientifiques.

Si l'on s'intéresse uniquement au dosage de Valériane et au type d'extrait utilisé on peut facilement comparer les spécialités par rapport aux recommandations :

Spécialité	Type d'extrait utilisé	Dosage total de Valériane par 24 heures
Arkogélules Valériane	Poudre titrée de racine	1 400 mg à 1 750 mg
Elusanes Valériane	Extrait sec hydro-alcoolique de racine	400 mg
Biocarde solution buvable	Teinture de racine	
Dormicalm	Extrait sec hydro-alcoolique de racine	250 mg
Euphytose	Extrait sec hydro-alcoolique	100 mg
Spasmine	Extrait sec hydro-alcoolique de racine	240 mg à 480 mg
Tranquital	Extrait sec hydro-alcoolique	138,4 mg à 226,8 mg

Tableau 11 : Dosage total de Valériane sur 24 heures en respectant la posologie pour les troubles du sommeil des spécialités disponible contenant de la Valériane

D'après l'EMA, pour un extrait éthanolique la posologie efficace se situerait entre 2 à 3 grammes par 24 heures, en 4 prises maximum (EMA 2006). Or, aucune des spécialités base d'extrait hydro-alcoolique n'obtient ce dosage dans l'indication pour les troubles du sommeil.

Si nous utilisons la posologie utilisée pour les troubles anxieux nous obtiendrions pour les spécialités ayant cette indication :

Spécialité	Dosage de Valériane par 24 heures, dans l'indication des troubles anxieux
Euphytose	300 mg
Dormicalm	750 mg
Spasmine	750 mg

Tableau 12 : Dosage total de Valériane sur 24 heures, pour les spécialités indiquées dans les troubles anxieux

Nous pouvons constater que même en portant la posologie à hauteur de ce qui doit être utilisée pour les troubles anxieux, la dose de Valériane en extrait éthanolique n'atteint pas la posologie recommandée par l'EMA.,

En ce qui concerne les extraits secs, l'EMA recommande une posologie allant de 0,3 à 1 gramme par 24 heures (EMA, 2006). Or, la spécialité Arkogélules Valériane® qui est constituée d'un extrait sec de Valériane (RCP Arkogélules Valériane®, 2013), nous permet d'obtenir une posologie allant de 1 400 à 1750 mg de d'extrait sec de Valériane, cette spécialité est la plus dosée.

Cette posologie dépasse même celle qui est recommandée, cependant, étant donné le fait que les effets indésirables sont très minimes et que la dose toxique est obtenue avec des quantités très élevées de Valériane on peut penser que cette spécialité est la plus adaptée au vu des connaissances actuelles et des recommandations officielles.

## 2. Potentiel de développement de l'acide valérienique

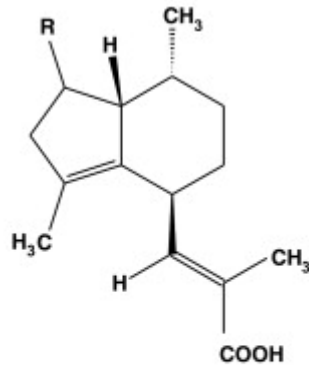
L'acide valérienique est une molécule faisant l'objet d'études afin de développer de nouveaux traitements à propriétés anxiolytiques (Khom S. et al., 2010). Pour pouvoir développer des traitements *per os* qui ont pour cible thérapeutique le système nerveux central il faut démontrer que les principes actifs peuvent traverser la barrière hémato-encéphalique.

Une étude a démontré le passage possible de l'acide valérienique à travers la barrière hémato-encéphalique (Neuhaus W. et al., 2008) : l'étude a comparé la vitesse de diffusion cellulaire de plusieurs dérivés de l'acide valérienique (l'acide valérienique, l'acide hydroxyvalérienique et l'acide acétoxyvalérienique) avec le Diazépam qui est une benzodiazépine pénétrant le système nerveux central par diffusion passive (Toxnet). Les expériences ont été menées sur des tests *in vitro* basés sur la lignée cellulaire ECV304.

Les résultats indiquent que l'acide valérienique et ses dérivés pénètrent les cellules mais de façon plus lente que le Diazépam, le classement a été établi :

- l'acide valérienique est le plus lent :  $1,06 \pm 0,29$  micromètres par minute, suivi par :
- l'acide hydroxyvalérienique :  $2,72 \pm 0,63$  micromètres par minute, le plus rapide étant :
- l'acide acétoxyvalérienique :  $3,54 \pm 0,58$  micromètres par minute.

Les tests ont été réalisés avec différents statuts d'étanchéité cellulaire, l'étude a mis en évidence une corrélation exponentielle entre le transport et la résistance trans-épithéliale électrique. Il semblerait donc que l'acide valérienique et ses dérivés passent la barrière hémato-encéphalique grâce à un transporteur non identifié contrairement au Diazépam qui a lui une diffusion passive.



R = H acide valérénique  
 R = OH acide hydroxyvalérénique  
 R = OAc acide acétoxyvalérénique

Figure 26 : Acide valérénique et ses dérivés (Neuhaus W. et al., 2008)

Il est démontré que l'acide valérénique peut passer la barrière hémato-encéphalique. Une étude a également recherché le site de fixation de cette molécule car cette identification est indispensable pour comprendre les effets pharmacologiques de ce composé. Ceci peut également permettre le développement de nouveaux ligands spécifiques aux récepteurs du GABA A.

Cette étude a été menée (Luger D. et al., 2015) sur des ovocytes de *Xenopus laevis*. Le but de cette étude était de comparer l'efficacité maximale de l'acide valérénique en fonction du type de récepteur GABA A présent, certains ayant été modifiés grâce à des plasmides inclus dans les cellules.



Composition de sous-unité	E <sub>max</sub> (%)	CE <sub>50</sub> (uM)	n <sub>H</sub>	n
α1β3γ2S	632 ± 88	20,2 ± 5,2	1,50 ± 0,29	9
α1I227Aβ3γ2S	776 ± 60	40,8 ± 8,4	1,13 ± 0,08	6
α1L231Aβ3γ2S	703 ± 82	18,8 ± 4,4	1,37 ± 0,18	5
α1M235Aβ3γ2S	546 ± 28	21,1 ± 2,8	1,19 ± 0,08	6
α1M235Wβ3γ2S	193 ± 16 <sup>***</sup>	24,3 ± 7,7	1,37 ± 0,34	6
α1L268Aβ3γ2S	582 ± 80	19,9 ± 5,6	1,06 ± 0,13	5
α1β3T262Aγ2S	573 ± 96	2,5 ± 0,8	1,00 ± 0,16	5
α1β3T262Sγ2S	578 ± 42	3,4 ± 0,7	0,85 ± 0,15	9
α1β3N265Sγ2S	134 ± 32 <sup>***</sup>	142,9 ± 67,5 <sup>***</sup>	1,33 ± 0,39	7
α1β3T266Aγ2S	666 ± 55	7,5 ± 1,5	1,26 ± 0,1	12
α1β3R269Aγ2S	259 ± 22 <sup>***</sup>	84,1 ± 14,7	1,63 ± 0,19	7
α1β3M286Aγ2S	283 ± 52 <sup>***</sup>	60,1 ± 18,5	1,47 ± 0,21	6
α1β3M286Wγ2S	67 ± 35 <sup>***</sup>	ND	ND	10
α1β3F289Sγ2S	222 ± 12 <sup>***</sup>	180,6 ± 21,6 <sup>***</sup>	1,20 ± 0,07	8

Tableau 13 : Efficacité maximale (E max %), concentration CE 50, coefficient de Hill (nH, ou coopérativité, concentration de substrat à mi-saturation), et n le nombre de cellules testées (Luger D. et al. 2015)

L'étude en a conclu que les sites β3N265, β3R269, β3M286 et β3F289 dans la sous-unité β3 faisaient très certainement partie des sites de fixation de l'acide valérique. Cette approche peut aider à développer de nouvelles molécules sélectives du récepteur GABA A.

Même si l'acide valérique ne serait pas le principe actif d'un nouveau modèle de classe thérapeutique, des études sont menées autour de cet acide pour développer d'autres molécules d'intérêt.

Une étude a été menée afin de déterminer la différence d'efficacité entre certains dérivés de l'acide valérique. Pour ce faire, ces dérivés ont été testés sur de ovocytes de *Xenopus*.

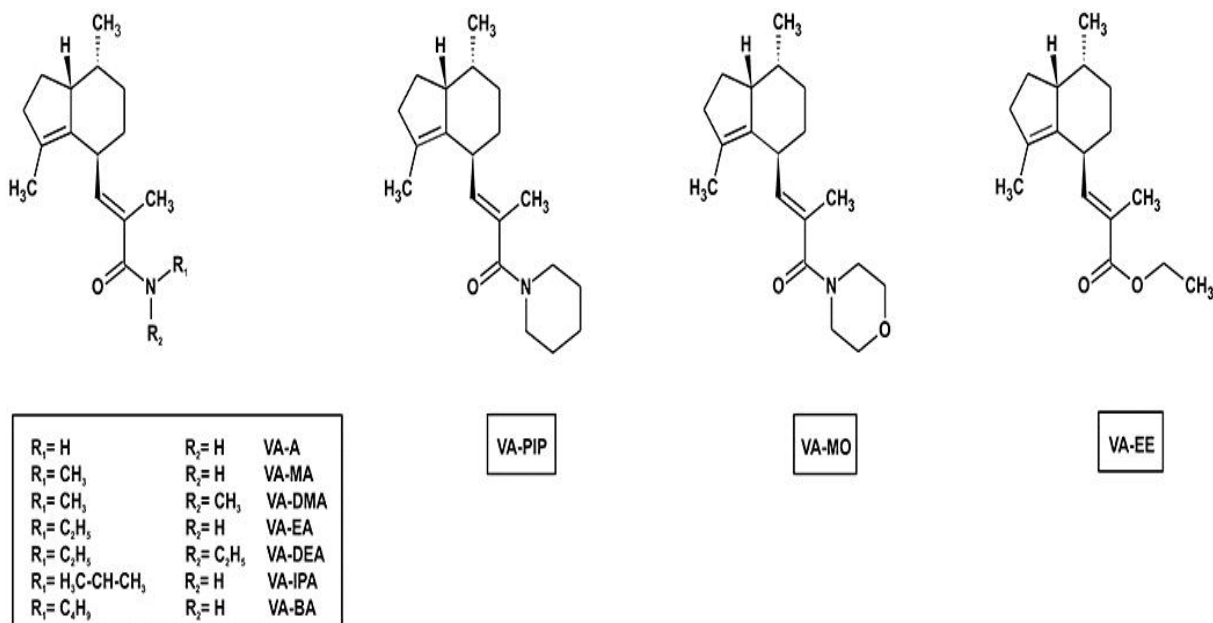


Tableau 14 : Les différents dérivés de l'acide valérique testés (Khom S et al., 2010)

Abréviation	Nom de la molécule
VA-A	Acide valérique amide
VA-MA	Acide valérique méthylamide
VA-DMA	Acide valérique diméthylamide
VA-EA	Acide valérique éthylamide
VA-DEA	Acide valérique diéthylamide
VA-IPA	Acide valérique isopropylamide
VA-BA	Acide valérique butylamide
VA-PIP	Acide valérique piperidine amide
VA-MO	Acide valérique morpholine amide
VA-EE	Acide valérique éthylate

Tableau 15 : liste et signification des abréviations des dérivés d'acide valérique testés (Khom S. et al., 2010).

Pour pouvoir évaluer les résultats, il a fallu mesurer les modulations de I GABA par les dérivés de l'acide valérique, grâce à la technique de voltage-clamp à 2 micro-électrodes.

Il s'avère que tous les dérivés de l'acide valérique ont eu pour effet une amélioration de I GABA, notamment à partir de concentration à partir de 10  $\mu\text{mol/L}$  et se confirme pour 100  $\mu\text{mol/L}$ .

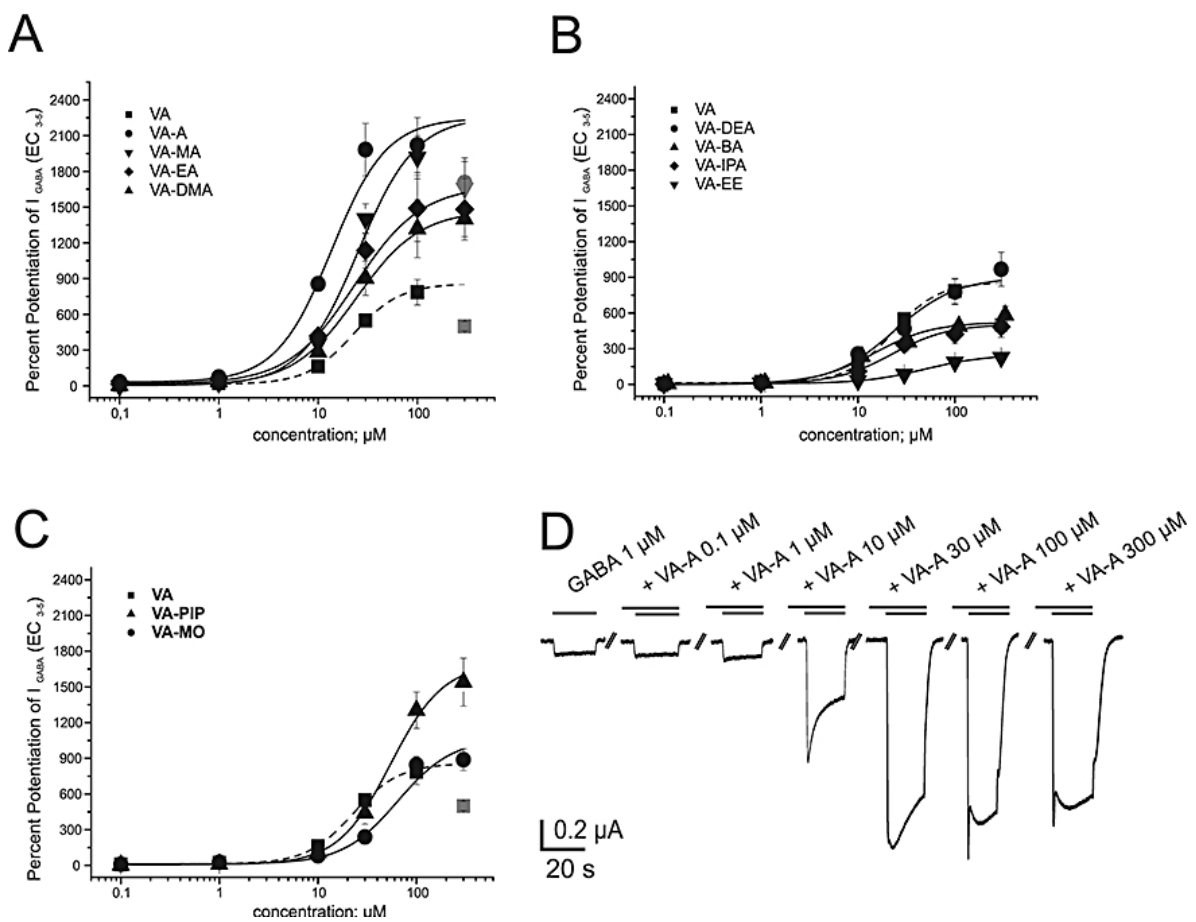


Figure 27 : Modulation de I GABA en fonction du dérivé d'acide valérique utilisé et de sa concentration (Khom S. et al., 2010).

L'étude a révélé que l'acide valérénique amide présentait *in vitro* la plus forte efficacité de modulation du courant de chlorure induit par les récepteurs au GABA. Dans cette étude, une autre expérience a également été menée *in vivo* sur des souris afin de comparer l'efficacité, sur l'anxiété, de l'acide valérénique et de l'acide valérénique amide.

Or cette expérience qui mesurait les déambulations de souris dans un labyrinthe (Khom S., 2010), a permis de conclure qu'un effet anxiolytique avait été obtenu chez les souris pour une concentration d'acide valérénique amide de l'ordre de 1 mg/kg alors que des doses d'acide valérénique comprises entre 10 et 30 mg/kg n'avaient pas permis d'obtenir un effet anxiolytique.

Toutes ces études (Neuhaus W. et al., 2008) (Luger D., 2015) (Khom S., 2010) ont permis d'étudier précisément l'effet de l'acide valérénique sur le GABA. Nous savons maintenant que cette molécule passe la barrière hémato-encéphalique par passage actif (Neuhaus W. et al., 2008), le site de fixation sur les récepteurs GABA A est maintenant mieux identifié (Luger D. et al., 2015) et pour un possible développement de cette molécule on sait que les dérivés ont un effet supérieur à l'acide valérénique (Khom S. et al., 2010).

## **Conclusion**

Nous avons pu voir dans cette partie que la Valériane bénéficiait d'un véritable statut de plante thérapeutique et médicinale. De plus, de nombreuses spécialités contenant cette plante sont disponibles sur le marché et c'est pour cela qu'il faut savoir exactement lesquelles recommander prioritairement car les critères de qualité et de dosage sont importants. En effet, si l'ANSM impose des critères de qualité c'est pour que les patients puissent bénéficier d'un véritable effet thérapeutique. Il semblerait que la spécialité Arkogélules Valériane soit la mieux dosée pour répondre aux critères officiels.

L'acide valérique est une molécule sur laquelle nous pouvons fonder certains espoirs de réussite et de développement compte tenu de son activité prouvée.

## **Conclusion générale**

Durant ce travail de mémoire nous avons exploré divers points sur la Valériane : son utilisation ancestrale, la façon de la cultiver, sa composition, les études cliniques autour de son utilisation et les données pharmacologiques sur son utilisation dans les troubles du sommeil, dont les études se font de plus en plus nombreuses.

Il y'a une accélération du nombre d'études sur son principe actif : l'acide valérénique. Bien qu'il y'ait une utilisation traditionnelle, reconnue et encadrée par les Pharmacopées Française et Européenne, il se pourrait que de nouveaux médicaments voient le jour avec l'utilisation de dérivés de l'acide valérénique.

C'est grâce à des utilisations traditionnelles de plantes, que certains principes actifs majeurs de la Pharmacopée sont aujourd'hui très utilisés et nous rappellent la plante dont ils sont issus : la digoxine de la Digitale, la colchicine de la Colchique, la quinine du Quinquina et l'aspirine du Saule Blanc.

La Valériane présente un potentiel fort pour le développement de nouveaux médicaments qui auraient des propriétés sédatives ou anxiolytiques, afin peut-être de résoudre le problème des effets indésirables importants que présentent les benzodiazépines ou les neuroleptiques.

## ANNEXES

Résumé public du rapport d'évaluation du HPMC 83	79 –
Committee on Herbal Medicinal Products (HPMC, 2006)	84 – 90
Valériane fraîche pour préparation homéopathiques (ANSM, 2002)	91 - 94

## EMA/HMPC/575871/2007

### COMITÉ DES MÉDICAMENTS À BASE DE PLANTES (HMPC)

#### VALERIANA OFFICINALIS L., RADIX

#### RACINE DE VALÉRIANE

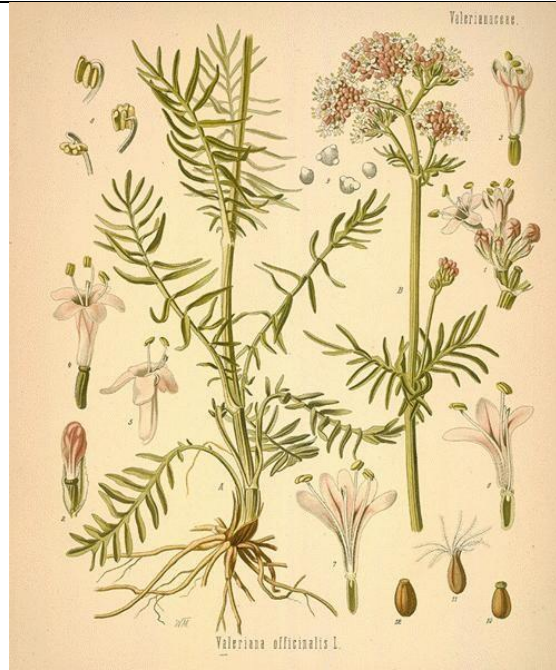
#### Résumé public du rapport d'évaluation du HMPC

*Ce document est un résumé du **rapport d'évaluation** adopté par le comité des médicaments à base de plantes (HMPC). Il présente les données disponibles sur l'utilisation à des fins médicinales d'une substance végétale et les conclusions issues de l'évaluation de ces données.*

*Pour plus d'informations sur les conclusions du HMPC, veuillez consulter la **monographie communautaire de plantes médicinales** relative à ce médicament à base de plantes. Les monographies décrivent l'avis scientifique du HMPC sur des médicaments à base de plantes, notamment leur composition, leur mode d'emploi, leurs indications, leur mode d'action et les conditions nécessaires à une utilisation sûre.*

#### **Quelle est la composition des médicaments à base de racine de valériane?**





Les médicaments à base de racine de valériane contiennent de la racine de valériane. Cette plante a pour dénomination botanique latine *Valeriana officinalis* L. La valériane est une plante vivace présente dans toute l'Europe et dans le Nord de l'Asie. Elle est cultivée et récoltée pour en obtenir la racine sèche à des fins médicinales (substance végétale).

REMARQUE IMPORTANTE: l'illustration fournie a pour but d'apporter des informations complémentaires sur la source de la substance végétale/préparation à base de plantes. Elle ne vise en aucun cas à encourager sa cueillette à l'état sauvage.

7 Westferry Circus, Canary Wharf, London E14 4HB, UK  
 Tel. (44-20) 74 18 84 00 Fax (44-20) 75 23 70 51  
 E-mail: mail@emea.europa.eu http://www.emea.europa.eu  
 © European Medicines Agency, 2010. Reproduction is authorised provided the source is acknowledged

Les médicaments à base de racine de valériane sont disponibles sous diverses formes à prendre par voie orale: en infusion, en comprimés, en gélules et en gouttes. Ils sont fabriqués à partir de diverses préparations à base de plantes telles que des extraits préparés avec de l'éthanol, obtenus en mettant la racine de la plante en contact avec de l'éthanol (alcool) en tant que solvant d'extraction.

Les préparations à base de racine de valériane sont également disponibles en association avec d'autres substances végétales produisant les mêmes effets. Ces médicaments mixtes feront l'objet d'une évaluation indépendante par le HMPC.

**Dans quels cas les médicaments à base de racine de valériane sont-ils utilisés?**

Les extraits préparés avec de l'éthanol sont utilisés pour le soulagement de la tension nerveuse légère et des troubles du sommeil.

D'autres préparations à base de racine de valériane sont traditionnellement utilisées pour soulager les symptômes légers du stress et favoriser le sommeil. Ces indications reposent exclusivement sur l'utilisation traditionnelle.

Le HMPC est parvenu à ces conclusions après l'évaluation des données bibliographiques disponibles sur les préparations à base de racine de valériane. Des études, cliniques ou non, ont été réalisées, essentiellement à partir d'extraits préparés avec de l'éthanol, tandis que l'utilisation des autres préparations est justifiée par leur utilisation traditionnelle en tant que médicaments à base de plantes.

De nombreux médicaments traditionnels à base de plantes n'ont pas fait l'objet d'un examen approfondi fondé sur les méthodes scientifiques actuelles. La législation pharmaceutique de l'Union européenne prévoit la possibilité pour les médicaments traditionnels à base de plantes d'être enregistrés officiellement, sur la base de leur utilisation traditionnelle, dès lors qu'ils peuvent être utilisés en toute sécurité et sans l'assistance d'un médecin pour procéder au diagnostic, au traitement et au suivi. Cette utilisation traditionnelle doit couvrir une période d'au moins 30 ans, dont 15 ans au sein de la Communauté.

#### **Comment les médicaments à base de racine de valériane sont-ils utilisés?**

Les médicaments à base de racine de valériane peuvent être utilisés dès l'âge de 12 ans. Ils ne sont pas recommandés chez l'enfant de moins de 12 ans du fait de l'insuffisance de données sur la sécurité de leur utilisation dans cette classe d'âge.

La dose de médicaments à base de racine de valériane et leur fréquence d'administration dépendent des symptômes à traiter et de la formulation du médicament utilisé. Des instructions détaillées figurent sur la notice fournie avec chaque médicament.

Les préparations à base de valériane utilisées pour soulager la tension nerveuse légère et le stress sont généralement prises jusqu'à trois fois par jour. Pour le traitement de troubles du sommeil, le médicament est habituellement pris une demi-heure avant le coucher. Pour plus d'informations, voir la rubrique 4.2 intitulée «Posologie et mode d'administration» de la monographie communautaire de plantes médicinales relative à la racine de valériane.

#### **Comment les médicaments à base de racine de valériane agissent-ils?**

De nombreux composants ont été identifiés dans les préparations contenant de la racine de valériane; il n'est donc pas possible de définir avec précision l'action de chacun d'entre eux.

Il semblerait que les composants des médicaments contenant des préparations à base de racine de valériane fonctionnent en agissant sur différents récepteurs du cerveau. Des études menées sur des composants isolés de ces médicaments n'ont pas complètement permis d'élucider l'activité de ces médicaments. Plusieurs composants des préparations à base de racine de valériane agissent donc en synergie, semble-t-il, pour produire leurs effets.

Les études décrites ci-dessus ont été menées sur des modèles expérimentaux; dès lors, l'on ne dispose d'aucune information sur la façon dont les médicaments contenant de la racine de valériane interagissent avec le corps humain.

### **Quelles études ont été menées sur les médicaments à base de racine de valériane?**

La racine de valériane étant utilisée depuis longtemps, les données examinées par le HMPC comprenaient les résultats d'études issues de la littérature scientifique, dont des études sur des modèles expérimentaux.

Un ensemble considérable d'éléments de preuve sur l'utilisation des médicaments à base de racine de valériane contenant des extraits de racine de valériane préparés avec de l'éthanol pour le soulagement de la tension nerveuse légère et des troubles du sommeil, ainsi que diverses études, dont certaines ont mesuré l'activité du cerveau au moyen d'encéphalogrammes, sont disponibles.

La sécurité des préparations à base de racine de valériane a fait l'objet que de peu d'études, mais les nombreuses années d'expérience de leur utilisation chez l'homme indiquent qu'elles sont sûres.

Compte tenu de l'ancienneté de son usage, qui remonte à plus de 30 ans, et d'études expérimentales limitées, l'utilisation traditionnelle dans le soulagement des symptômes légers de stress et pour favoriser le sommeil est plausible.

Aucune étude sur les effets de la racine de valériane sur la procréation, les gènes ou le développement du cancer n'a été réalisée.

### **Quels sont les risques associés à l'utilisation des médicaments à base de racine de valériane?**

Les médicaments à base de racine de valériane sont généralement bien tolérés. Les effets indésirables les plus fréquents observés lors de l'utilisation de médicaments à base de racine de valériane sont les suivants: troubles de l'estomac et des intestins, tels que nausées (sensation de malaise) et crampes abdominales (au ventre). Pour la liste complète des effets indésirables observés avec un médicament à base de racine de valériane, voir la notice.

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

L'utilisation de médicaments à base de racine de valériane n'est pas recommandée en association avec d'autres sédatifs, du fait d'éventuelles interactions avec d'autres médicaments. Aucun cas significatif d'utilisation dangereuse ou de dépendance n'a été signalé.

Compte tenu de l'absence de tests visant à examiner les effets des médicaments à base de racine de valériane sur la procréation ou l'enfant à naître, ces médicaments ne doivent pas, par mesure de précaution générale, être utilisés chez les femmes enceintes ou allaitantes.

L'utilisation traditionnelle des médicaments à base de racine de valériane indique qu'ils peuvent provoquer une somnolence et réduire l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients affectés ne doivent pas conduire ni utiliser de machines.

**Autres informations relatives aux médicaments à base de racine de valériane**

L'utilisation médicinale de la racine de valériane fait partie de la phytothérapie européenne traditionnelle.

S'agissant des extraits préparés avec de l'éthanol, les données bibliographiques n'ont pas permis au HMPC de parvenir à des conclusions scientifiques concernant leur utilisation rationnelle.

**Des informations importantes concernant l'utilisation d'un médicament traditionnel à base de plantes figurent sur la notice fournie avec chaque produit. Avant toute utilisation d'un produit, il convient de lire attentivement ces informations.**

De plus amples informations sur l'évaluation par le HMPC de *Valeriana officinalis* L., radix sont fournis dans la monographie communautaire de plantes médicinales, le rapport d'évaluation du HMPC, une vue d'ensemble des commentaires recueillis au cours de la période de consultation publique ainsi que d'autres documents connexes disponibles [ici](#).

**Dernière mise à jour du présent résumé: janvier 2009.**



London, 26 October 2006  
Doc. Ref. EMEA/HMPC/340719/2005

**COMMITTEE ON HERBAL MEDICINAL PRODUCTS (HMPC)**

**FINAL**

**COMMUNITY HERBAL MONOGRAPH ON**

**VALERIANA OFFICINALIS L., RADIX**

<b>DISCUSSION IN THE DRAFTING GROUP ON SAFETY &amp; EFFICACY</b>	May 2005 June 2005 September 2005
<b>ADOPTION BY HMPC FOR RELEASE FOR CONSULTATION</b>	20 September 2005
<b>END OF CONSULTATION (DEADLINE FOR COMMENTS)</b>	31 January 2006
<b>REDISCUSSION IN WORKING PARTY ON COMMUNITY MONOGRAPHS AND COMMUNITY LIST</b>	May 2006 July 2006
<b>ADOPTION BY HMPC</b>	13 July 2006

<b>KEYWORDS</b>	Herbal medicinal products; HMPC; Community herbal monograph; wellestablished use; traditional use; valerian root; <i>Valeriana officinalis</i> L.
-----------------	---

7 Westferry Circus, Canary Wharf, London, E14 4HB, UK

Tel. (44-20) 74 18 84 00 Fax (44-20) 75 23 70 51

E-mail: mail@emea.europa.eu http://www.emea.europa.eu

©EMEA 2006 Reproduction and/or distribution of this document is authorised for non commercial purposes only provided the EMEA is acknowledged

**COMMUNITY HERBAL MONOGRAPH ON**  
**VALERIANA OFFICINALIS L., RADIX**

**1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

To be specified for the individual finished product.

**2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION<sup>1,2</sup>**

<u>Well-established use</u>	<u>Traditional use</u>
With regard to the marketing authorisation application of Article 10a of Directive 2001/83/EC as amended	With regard to the registration application of Article 16d(1) of Directive 2001/83/EC as amended
<i>Valeriana officinalis</i> L., radix (valerian root)	<i>Valeriana officinalis</i> L., radix (valerian root)
<ul style="list-style-type: none"><li>• Herbal substance <i>not covered</i></li><li>• Herbal preparations<ul style="list-style-type: none"><li>- extracts prepared with ethanol/water (ethanol 40 -70 % (V/V))</li></ul></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Herbal substance<ul style="list-style-type: none"><li>- dried valerian root</li></ul></li><li>• Herbal preparations<ul style="list-style-type: none"><li>- dry extracts prepared with water</li><li>- valerian tincture</li><li>- expressed juice from fresh root</li><li>- valerian root oil</li></ul></li></ul>

**3. PHARMACEUTICAL FORM**

<sup>1</sup> The material complies with the Ph. Eur. monographs.

<sup>2</sup> The declaration of the active substance(s) should be in accordance with relevant herbal quality guidance.

<u>Well-established use</u>	<u>Traditional use</u>
Herbal preparation in solid or liquid dosage forms for oral use. The pharmaceutical form should be described by the European Pharmacopoeia full standard term.	Herbal substance or herbal preparation in solid or liquid dosage forms for oral use. The pharmaceutical form should be described by the European Pharmacopoeia full standard term.

#### **4. CLINICAL PARTICULARS**

##### **4.1. Therapeutic indications**

<u>Well-established use</u>	<u>Traditional use</u>
Herbal medicinal product for the relief of mild nervous tension and sleep disorders.	Traditional herbal medicinal product for relief of mild symptoms of mental stress and to aid sleep. The product is a traditional herbal medicinal product for use in specified indications exclusively based on long-standing use.

##### **4.2. Posology and method of administration**

<u>Well-established use</u>	<u>Traditional use</u>
<p><b>Posology</b> Oral use</p> <p><i>Adolescents over 12 years of age, adults, elderly</i></p> <p>Single dose: - extracts prepared with ethanol/water (ethanol max. 40 - 70 % V/V) equivalent to 2 to 3 g of the herbal substance</p> <p>For relief of mild nervous tension up to 3 times daily. For relief of sleep disorders, a single dose half to one hour before bedtime with an earlier dose during the evening if necessary.</p> <p>Maximum daily dose: 4 single doses.</p> <p><b>Method of administration</b> No special advice.</p> <p><b>Duration of use</b> Because of its gradual onset of efficacy valerian root is not suitable for acute interventional treatment of mild nervous tension or sleep disorders. To achieve an optimal treatment effect, continued use over 2 – 4 weeks is recommended.</p> <p>If symptoms persist or worsen after 2 weeks of continued use, a doctor should be consulted.</p>	<p><b>Posology</b> Oral use</p> <p><i>Adolescents over 12 years of age, adults, elderly</i></p> <p>Single dose: - 0.3 to 1 g dried valerian root (e.g. as powdered herbal substance) - 1 to 3 g dried valerian root for preparation of a tea - dry extracts prepared with water corresponding to 1 to 3 g of the herbal substance - valerian tincture corresponding to 0.3 to 1 g of the herbal substance - 15 ml of expressed juice - 15 mg of valerian root oil</p> <p>For relief of mild symptoms of mental stress up to 3 times daily. To aid sleep, a single dose half to one hour before bedtime with an earlier dose during the evening if necessary.</p> <p>Maximum daily dose: 4 single doses</p> <p><b>Method of administration</b> No special advice.</p> <p><b>Duration of use</b> If symptoms persist during the use of the medicinal product, a doctor or a qualified health care practitioner should be consulted.</p>

#### 4.3. Contraindications

<u>Well-established use</u>	<u>Traditional use</u>
<p>Patients with known hypersensitivity to the active substance should not use valerian root preparations.</p>	<p>Patients with known hypersensitivity to the active substance should not use valerian root and its preparations.</p>

#### 4.4. Special warnings and precautions for use



<u>Well-established use</u>	<u>Traditional use</u>
<p>The use of this product is not recommended in children below the age of 12 years.</p> <p>For valerian preparations containing ethanol the appropriate labelling for ethanol, taken from the guideline<sup>3</sup> on excipients, must be included.</p>	<p>The use of this product is not recommended in children below the age of 12 years.</p> <p>For valerian tincture the appropriate labelling for ethanol, taken from the guideline<sup>3</sup> on excipients, must be included.</p>

#### **4.5. Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

<u>Well-established use</u>	<u>Traditional use</u>
<p>Only limited data on pharmacological interactions with other medicinal products are available. Clinically relevant interaction with drugs metabolised by the CYP 2D6, CYP 3A4/5, CYP 1A2 or CYP 2E1 pathway has not been observed. Combination with synthetic sedatives requires medical diagnosis and supervision.</p>	<p>Only limited data on pharmacological interactions with other medicinal products are available. Clinically relevant interaction with drugs metabolised by the CYP 2D6, CYP 3A4/5, CYP 1A2 or CYP 2E1 pathway has not been observed. Combination with synthetic sedatives is not recommended.</p>

#### **4.6. Pregnancy and lactation**

<u>Well-established use</u>	<u>Traditional use</u>
<p>Safety during pregnancy and lactation has not been established. As a precautionary measure, because of lack of data, use during pregnancy and lactation is not recommended.</p>	<p>Safety during pregnancy and lactation has not been established. As a precautionary measure, because of lack of data, use during pregnancy and lactation is not recommended.</p>

#### **4.7. Effects on ability to drive and use machines**

<u>Well-established use</u>	<u>Traditional use</u>
<p>May impair ability to drive and use machines. Affected patients should not drive or operate machinery.</p>	<p>May impair ability to drive and use machines. Affected patients should not drive or operate machinery.</p>

#### **4.8. Undesirable effects**

<u>Well-established use</u>	<u>Traditional use</u>
<p>Gastrointestinal symptoms (e.g. nausea, abdominal cramps) may occur after ingestion of valerian root preparations. The frequency is not known.</p> <p>If other adverse reactions not mentioned above occur, a doctor or a pharmacist should be consulted.</p>	<p>Gastrointestinal symptoms (e.g. nausea, abdominal cramps) may occur after ingestion of valerian root preparations. The frequency is not known.</p> <p>If other adverse reactions not mentioned above occur, a doctor or a qualified health care practitioner should be consulted.</p>

#### **4.9. Overdose**

<sup>3</sup> 'Guideline on excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use' (Notice to Applicants, Volume 3B)

<u>Well-established use</u>	<u>Traditional use</u>
Valerian root at a dose of approximately 20 g caused benign symptoms (fatigue, abdominal cramp, chest tightness, lightheadedness, hand tremor and mydriasis), which disappeared within 24 hours. If symptoms arise, treatment should be supportive.	Valerian root at a dose of approximately 20 g caused benign symptoms (fatigue, abdominal cramp, chest tightness, lightheadedness, hand tremor and mydriasis), which disappeared within 24 hours. If symptoms arise, treatment should be supportive.

## 5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

### 5.1. Pharmacodynamic properties

<u>Well-established use</u>	<u>Traditional use</u>
<p>Pharmacotherapeutic group: Hypnotics and sedatives, ATC code: N05C M09</p> <p>The sedative effects of preparations of valerian root, which have long been recognised empirically, have been confirmed in preclinical tests and controlled clinical studies. Orally administered dry extracts of valerian root prepared with ethanol/water (ethanol max. 70 % (V/V)) in the recommended dosage have been shown to improve sleep latency and sleep quality. These effects cannot be attributed with certainty to any known constituents. Several mechanisms of action possibly contributing to the clinical effect have been identified for diverse constituents of valerian root (sesquiterpenoids, lignans, flavonoids) and include interactions with the GABA-system, agonism at the A1 adenosine receptor and binding to the 5-HT1A receptor.</p>	Not required as per Article 16c(1)(a)(iii) of Directive 2001/83/EC as amended.

### 5.2. Pharmacokinetic properties

<u>Well-established use</u>	<u>Traditional use</u>
No data available.	Not required as per Article 16c(1)(a)(iii) of Directive 2001/83/EC as amended.

### 5.3. Preclinical safety data<sup>4</sup>

<u>Well-established use</u>	<u>Traditional use</u>
Extracts with ethanol and the essential oil of valerian root have shown low toxicity in rodents during acute tests and from repeated dose toxicity over periods of 4 – 8 weeks. Tests on reproductive toxicity, genotoxicity and carcinogenicity have not been performed.	Not required as per Article 16c(1)(a)(iii) of Directive 2001/83/EC as amended, unless necessary for the safe use of the product.  Tests on reproductive toxicity, genotoxicity and carcinogenicity have not been performed.

### 6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

<u>Well-established use</u>	<u>Traditional use</u>
Not applicable.	Not applicable.

### 7. DATE OF COMPILATION/LAST REVISION

26 October 2006

---

<sup>4</sup> Where valerian root is used as powder, the total exposure to valepotriates and degradation products such as baldrinals should not exceed the maximum exposure with herbal tea (prepared infusion). Alkylating and cytotoxic properties of valepotriates and baldrinals are normally not relevant for finished products because valepotriates decompose rapidly and only traces of valepotriates or their degradation products such as baldrinals are found. Where the applicant cannot demonstrate that the total exposure to valepotriates with the finished product does not exceed the maximum exposure with herbal tea, he has to provide data on determination of the threshold of toxicological concern compatible with the safe use of the preparation.

**VALÉRIANE FRAÎCHE  
POUR PRÉPARATIONS HOMÉOPATHIQUES**

**VALERIANA OFFICINALIS RECENS  
POUR PRÉPARATIONS HOMÉOPATHIQUES**

**Valeriana officinalis recens ad praeparationes homoeopathicas**

DÉFINITION

Organe souterrain frais de *Valeriana officinalis* L.

CARACTÈRES

Caractères macroscopiques décrits en identification.

IDENTIFICATION

Le rhizome gris-jaune à gris-brun clair est conique à cylindrique et atteint environ une longueur de 50 mm et un diamètre de 30 mm; atténué ou comprimé à la base, il possède de nombreuses racines qui le recouvrent le plus souvent entièrement; l'apex présente habituellement une cicatrice concave, laissée par les parties aériennes; les bases de tiges sont rarement présentes. La coupe longitudinale du rhizome montre une moelle lacuneuse et des cloisons transversales. Les racines sont abondantes, de même teinte que le rhizome, presque cylindriques ; leur diamètre est de 1 mm à 3 mm, leur longueur peut dépasser 100 mm; les racines latérales, filiformes et fragiles, sont peu nombreuses; la cassure est courte. Les stolons présentent des nœuds saillants séparés par des entre-nœuds striés longitudinalement, d'une longueur de 20 mm à 50 mm; leur cassure est fibreuse.

ESSAI

**Éléments étrangers (2.8.2)** : au maximum 5 pour cent.

**Perte à la dessiccation (2.2.32)** : au minimum 60,0 pour cent, déterminée à l'étuve à 105 °C pendant 2 h, sur 5,0 g de drogue finement découpée.

## SOUCHE

### DÉFINITION

Teinture mère de valériane fraîche préparée à la teneur en éthanol anhydre de 55 pour cent V/V, à partir de l'organe souterrain frais de *Valeriana officinalis* L., selon la technique générale de préparation des teintures mères (voir la monographie PRÉPARATIONS HOMÉOPATHIQUES (1038) et la Précision complémentaire de l'Autorité française de Pharmacopée).

---

*Les prescriptions générales et les monographies générales de la Pharmacopée européenne ainsi que le préambule de la Pharmacopée française s'appliquent.*

**Pharmacopée française 2002**

ANSM

## VALÉRIANE FRAÎCHE POUR PRÉPARATIONS HOMÉOPATHIQUES 2

---

### CARACTÈRES

*Aspect* : liquide brun-rouge.

### IDENTIFICATION

Chromatographie sur couche mince (2.2.27).

*Solution à examiner.* Concentrez 5 mL de teinture mère à 2 mL et ajoutez 3 mL de solution à 100 g/L d'hydroxyde de potassium R. Lavez deux fois par 5 mL de chlorure de méthylène R. Rejetez les phases organiques. Portez la phase aqueuse au bain-marie à 40 °C pendant 10 min. Laissez refroidir. Acidifiez par l'acide chlorhydrique dilué RI. Extrayez à deux reprises par 5 mL de chlorure de méthylène R. Séchez les phases organiques sur du sulfate de sodium anhydre R. Evaporez à siccité sous pression réduite, puis reprenez le résidu par 1 mL de chlorure de méthylène R.

*Solution témoin.* Dissolvez 5 mg de fluorescéine R et 10 µL d'aldéhyde anisique R dans 20 mL de méthanol R.

*Plaque :* plaque au gel de silice GF<sub>254</sub> pour CCM R.

*Phase mobile :* acide acétique glacial R, acétate d'éthyle R, hexane R (0,5:35:65 V/V/V). Préparez le mélange dans une ampoule à décantation en respectant strictement les proportions.

*Dépôt :* 20 µL, en bandes.

*Développement :* sur un parcours de 10 cm.

*Séchage :* à l'air.

*Détection :* pulvérisez la solution d'aldéhyde anisique R, puis chauffez à 100-105 °C pendant 10 min. Examinez à la lumière du jour.

*Résultats :* voir ci-dessous la séquence des bandes présentes dans les chromatogrammes obtenus avec la solution témoin et la solution à examiner. Par ailleurs, d'autres bandes violettes de faible intensité peuvent être présentes dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner.

<b>Haut de la plaque</b>	
Aldéhyde anisique : une bande d'atténuation de fluorescence ( <i>délectable à 254 nm</i> ) Fluorescéine : une bande jaune	Une bande violette  Une bande violette
<b>Solution témoin</b>	<b>Solution à examiner</b>

ESSAI

**Éthanol** (2.9.10) : 50 pour cent V/V à 60 pour cent V/V.

**Résidu sec** (2.8.16) : au minimum 1,0 pour cent *m/m*.

---

*Les prescriptions générales et les monographies générales de la Pharmacopée européenne ainsi que le préambule de la Pharmacopée française s'appliquent.*

**Pharmacopée française 2002**

## **Bibliographie**

### **ANSM**

(2002) - Pharmacopée Française – Valériane Fraiche Pour Préparations Homéopathiques

### **ANSM**

( 2012 ) - Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France

### **Bock B., Malecot V., Tison J-M., Mercier D.**

(2014) - Référentiel des trachéophytes de France métropolitaine, éditions Téla Botanica.

### **Bianco, A.**

(1990) - The Chemistry of Iridoids.

Studies in Natural Products Chemistry, volume 7, pages : 439–497.

### **Blacktop J-M., Vranjkovic O., Mayer M., Van Hoof M., Baker D-A., Mantsch J-R.**

(2016) - Antagonism of GABA-B but not GABA-A receptors in the VTA prevents stress- and intra-VTA CRF-induced reinstatement of extinguished cocaine seeking in rats.

Neuropharmacology, volume 102, pages 197 - 206.

### **Bos R., Hendriks H., Bruins A.P., Kloosterman J., Sipma G.**

(1986) - Isolation and identification of valerenane sesquiterpenoids from *Valeriana officinalis*.

Phytochemistry, volume 25, pages 133 - 135.



**Bos R.**

(1997) - Analytical and phytochemical studies on valerian and valerian based preparations -  
Thèse de doctorat : Mathématiques et Sciences Naturelles, Université Groningen, 184 pages.

**Bruneton J.**

(2009) - Pharmacognosie, Phytochimie, Plantes médicinales, éditions Lavoisier, 1268 pages.

**Cavill G., Ford D., Locksley H.**

(1956) - The chemistry of ants. I. Terpenoid constituents of some Australian *Iridomyrmex* species.

Australian Journal of Chemistry, volume 9, pages 288 – 293.

**Claustrat B., Leston J.**

(2015) – Melatonin : Physiological effects in humans. La mélatonine, rôle physiologique chez l'homme

Neurochirurgie, volume 61, pages 77 – 84.

**Clere N., Robert T.**

(2014) - Anxiété mineure : du symptôme au trouble

**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. Edition Octave Doin, 736 pages.

**Coxeter P-D., Schluter P-J., Eastwood H-L., Nikles C-J., Glasziou P-P.**

(2003) - Valerian does not appear to reduce symptoms for patients with chronic insomnia in general practice using a series of randomised n-of-1 trials. *Complementary Therapy in Medicine*, Volume 11, pages 215-222.

**Del Valle-Mojica L-M., Ayala-Marín Y-M., Ortiz-Sanchez C-M., Torres-Hernández B-A., Abdalla-Mukhaimer S., Ortiz J-G.**

(2011) - Selective Interactions of Valeriana officinalis Extracts and Valerenic Acid with [H]Glutamate Binding to Rat Synaptic Membranes. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, volume 2011, 7 pages.

**Dewick P-M.**

(2002) - The biosynthesis of C5-C25 terpenoid compounds. *Natural Product Reports*, volume 19, pages 181-222.

**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<sub>5a</sub> receptor in vitro. *Molecular Brain Research*, volume 138, pages 191 – 197.

**Dinda, B.; Debnath, S.; Harigaya, Y.**

(2007) - Naturally occurring secoiridoids and bioactivity of naturally occurring iridoids and secoiridoids. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, volume 55, pages 689 – 728.

**Donath F., Quispe S., Diefenbach K., Maurer A., Fietze I., Roots I.**

(2000) - Critical evaluation of the effect of valerian extract on sleep structure and sleep quality.

Pharmacopsychiatry, volume 33, pages 47-53.

**Dufresne C., Ouellet C.**

(2009) – La Valériane Officinal, Guide de production sous régie biologique, Filière de production sous régie biologique. Edition 2009, 27 pages.

**El-Naggar L-J., Beal J-L.**

(1980) - Iridoids. A review.

Journal of Natural Products, volume 43, pages 649 – 707.

**Endo, T.; Taguchi, H.**

(1973) - Constituents of *Gardenia jasminoides* Geniposide and Genipin-gentiobioside.

Chemical and Pharmaceutical Bulletin, volume 21, pages 2684–2688.

**Fa-Wu D., Liu Y., Zhi Kun W., Wei G., Chen-Ting Z, Dang Y., Huai-Rong L., Jun Z., Jiang-Miao H.**

(2015) – Iridoïds and sesquiterpenoïds from the roots of *Valeriana Jatamansi* Jones

Fitoterapia, Volume 102, pages 27-34.

**Fernández San Martín M-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*, volume 11, pages 505 - 511.

**Fraga B-M.**

(2008) - Natural sesquiterpenoids.  
*Natural Product Reports*, volume 25, pages 1180-1209.

**Francis, A.J., Dempster, R.J.,**

(2002) - Effect of valerian, *Valeriana edulis*, on sleep difficulties in children with intellectual deficits: randomised trial.  
*Phytomedicine*, volume 9, pages 273 - 279.

**Franzyk H.**

(2000) - Synthetic aspects of iridoid chemistry.  
*Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*, 114 pages.

**Gannon R-L., Peglion J-L., Millan M-J.**

(2009) – Differential influence of selective HT5A vs 5-HT1A, 5-HT1B, or 5-HT2C receptor blockade upon light-induced phase shifts in circadian activity rhythms: interaction studies with citalopram.  
*European Neuropsychopharmacology*, volume 19, pages 887 – 897.

**Gelot P-A.**

(2012) – Etude de *Valeriana officinalis* et actualisation des connaissances.  
Université de Nantes, Faculté de Pharmacie, 155 pages.

**Ghedira K., Goetz P., Lejeune R.**

(2008) - *Valeriana Officinalis L.*

Phytothérapie, volume 6, pages 253- 257.

**Gromball J., Beschorner F., Wantzen C., Paulsen U., Burkat M.**

(2014) - Hyperactivity, concentration difficulties and impulsiveness improve during seven weeks' treatment with valerian root and lemon balm extracts in primary school children.

Phytomedicine, Volume 21, pages 1098-1103.

**Gurley B-J., Gardner S-F., Hubbard M-A., Williams D-K., Gentry W-B., Khan I-A., Shah A.**

(2005) - In vivo effects of goldenseal, kava kava, black cohosh, and valerian on human cytochrome P450 1A2, 2D6, 2E1, and 3A4/5 phenotypes.

Clinical Pharmacology & Therapeutics, volume 77, pages 415-426.

**Hendricks H., Smith D., Hazelhoff B.**

(1977) - Phytochemistry, volume 16, pages 1853-1854.

**Hennebelle T., Sahpaz S., Bailleul F.**

(2007) - Plantes sédatives : évaluation pharmacologique et clinique.

Médecine du Sommeil, volume 4, pages 4 – 14.

**Hejazi S., Hosseini T-S., Salehi S-M., Sharifi M.**

(2012) - The effects of herbal medicine and homeopathic remedy on insomnia.

European Psychiatry, Volume 27, supplément 1, page 1.

**Herrera-Arellano A., Luna-Villegas G., Cuevas-Uriostegui M-L., Alvarez L., Vargas-Pineda G., Zamilpa-Alvarez A.**

(2001) - Polysomnographic evaluation of the hypnotic effect of *Valeriana edulis* standardized extract in patients suffering from insomnia.

*Planta Medica*, volume 67, pages 65-69.

**Hoefffer Ferdinand**

(1872) – Histoire de la Botanique de la minéralogie et de la géologie depuis les temps reculés jusqu'à nos jours, éditions Hachette, 421 pages.

**Jacobs B-P., Bent S., Tice JA, Blackwell T., Cummings S-R.**

(2005) - An internet-based randomized, placebo-controlled trial of kava and valerian for anxiety and insomnia.

*Medicine (Baltimore)*, volume 84, pages 197-207.

**Jensen S-R., Franzyk H., Wallander E.**

(2002) - Chemotaxonomy of the Oleaceae: iridoids as taxonomic markers.

*Phytochemistry*, volume 60, pages 213 – 231.

**Gromballa J., Beschornerb F., Wantzenc C., Paulsend U., Burkartd M.**

(2014) - Hyperactivity, concentration difficulties and impulsiveness improved during seven weeks' treatment with valerian root and lemon balm extracts in primary school children

*Phytomedicine*, volume 21, pages 1098 – 1103.

**Kamenicek J.,**

(2009) - Biolib

**Khom S, Baburin I, Timin E, Hohaus A, Trauner G, Kopp B, Hering S.**

(2007) - Valerenic acid potentiates and inhibits GABA(A) receptors: molecular mechanism and subunit specificity.

Neuropharmacology, volume 53, pages 178 – 187.

**Khom S., Strommer B., Ramharter J., Schwarz T., Schwarzer C., Erker T., Ecker G-F., Mulzer J., Hering S.**

(2010) - Valerenic acid derivatives as novel subunit-selective GABAA receptor ligands - in vitro and in vivo characterization.

British Journal of Pharmacology, volume 161, pages 65-78.

**Koetter U., Schrader E., Kaufeler R., Brattstrom 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, volume 21, pages 847-851.

**Kraft K.,**

(2008) - Phytopharmaka bei Kindern – Indikationen, Möglichkeiten, Grenzen. Kinderärztliche Volume 79, pages 282 - 289.

**Lacoste S.**

(2015) – Les Plantes qui guérissent.

Editon Poche Leduc S., 512 pages.

**Leach M-J., Page A-T.**

(2015) - Herbal medicine for insomnia: A systematic review and meta-analysis.  
Sleep Medicine Reviews, volume 24, pages 1-12.

**Le Bars D.**

(2007) - MPPF et imagerie des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> de la sérotonine - MPPF and imagery of 5-HT<sub>1A</sub> serotonin receptors.  
Médecine Nucléaire, volume 31, pages 9493 – 9497.

**Lemoine H.,**

(2012) - Les sécoiridoïdes d'Olea europaea et du Lonicera tatarica : matières premières destinées à la conception de nouveaux synthons chiraux pour la synthèse de composés biologiquement actifs et outils pour le développement de nouvelles méthodes d'extraction et de synthèse.  
Université René Descartes - Paris V.

**Luger D., Poli G., Wieder M., Stadler M., Ke S., Ernst M., Hohaus A., Linder T., Seidel T., Langer T., Khom S., Hering S.**

(2015) - Identification of the putative binding pocket of valerenic acid on GABAA receptors using docking studies and site-directed mutagenesis.  
British Journal of Pharmacology, volume 172, pages 5403 – 5413.

**Mennini T, Bernasconi P, Bombardelli E et al.**



(1993) - In vitro study on the interaction of extracts and pure compounds from *Valeriana officinalis* roots with GABA, benzodiazepine and barbiturate receptors in rat brain. *Fitoterapia*, volume 64, pages 291 - 300.

**Meras M-J.**

(2003) - Aubépine, Passiflore, Valériane, Triade de la Sérénité.  
Thèse de Pharmacie.

**Neuhaus W., Trauner G., Gruber D., Oelzant S., Klepal W., Kopp B., Noe C-R.**

(2008) - Transport of a GABAA receptor modulator and its derivatives from *Valeriana officinalis* L. s. l. across an in vitro cell culture model of the blood-brain barrier. *Planta Medica*, volume 74, pages 1338 – 1344.

**Ohayon M-M.**

(2002) - Epidemiology of insomnia : what we know and what we still need to learn. *Sleep Medicine Review*, pages 97-111.

**Ortiz J-G., Nieves-Natal J, Chavez P.**

(1999) - Effects of *Valeriana officinalis* extracts on flunitrazepam binding, synaptosomal GABA uptake, and hippocampal GABA release. *Neurochemistry Research*, volume 24, pages 1373 - 1378.

**Oxman A-D., Flottorp S., Håvelsrud K., Fretheim A., Odgaard-Jensen J., Austvoll-Dahlgren A.**

(2007) - A televised, web-based randomised trial of an herbal remedy (valerian) for insomnia. *PLoS One*, volume 2, page 1040.

**Perrot E., Paris R.**

(1971) - Les plantes médicinales - Tome 2 - France : Presses Universitaires de France, 117 pages

**Pillon F. Allaert F-A.,**

(2013) - Traitement des troubles anxieux par compléments alimentaires.  
Actualités Pharmaceutiques, volume 52, pages 49 – 51.

**Pineau S.**

(2012) - Mécanismes d'action cellulaires et physiologiques des composés de la mélisse (*Melissa officinalis* L.) et de la valériane (*Valeriana officinalis* L.) Caractérisation et perspectives d'applications pharmaceutiques et phytosanitaires.  
Université Angers – UFR Sciences Pharmaceutiques et Ingénierie de la Santé.

**Poyares D-R., Guilleminault C., Ohayon M-M., Tufik S.**

(2002) - Can valerian improve the sleep of insomniacs after benzodiazepine withdrawal ?  
Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, volume 26, pages 539-545.

**Précis de phytothérapie,**

Laboratoires Arkopharma, éditions Alpen, 100 pages.

**Rodriguez-Moreno A., Sihra Talvinder S.**

(2013) - Presynaptic kainate receptor-mediated facilitation of glutamate release involves  $Ca^{2+}$ -calmodulin and PKA in cerebrocortical synaptosomes.  
FEBS Letters, Volume 587, pages 788-792.

**Roguet I.**

(2015) - Vidal : Le Dictionnaire, édition Vidal.

**Rombi M.**

(1998) - Cent plantes médicinales. Compositions, mode d'action et intérêt thérapeutique.  
Éditions Romart, 301 pages.

**Schulz H., Stolz C., Muller J.**

(1994) - The effect of valerian extract on sleep polygraphy in poor sleepers : a pilot study.  
Pharmacopsychiatry, volume 27, pages : 147-151.

**Stevens, P. F.**

(2001) - Angiosperm Phylogeny Website. Version 9

**Taavoni S., Ekbatani N., Kashaniyan M., Haghani H.**

(2011) - Effect of valerian on sleep quality in postmenopausal women : a randomized placebo-controlled clinical trial.  
Menopause, volume18, pages 951-955.

**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-reported, polysomnographic, and actigraphic sleep in older women with insomnia. *Sleep Medicine*, volume 10, pages 319-328.

**Thomas D-R.**

(2006) - 5-HT<sub>5A</sub> receptors as a therapeutic target. *Pharmacology & Therapeutics*, volume 111, pages 707-714.

**Trauner G., Khom S., Baburin I., Benedek B., Hering S., Kopp B.**

(2008) - Modulation of GABA<sub>A</sub> receptors by valerian extracts is related to the content of valerenic acid. *Planta Medica*, volume 74, pages 19-24.

**Vital Durand D., Le Jeune C.,**

(2015) - Guide pratique des médicaments Dorosz. 34<sup>ème</sup> édition, 1905 pages.

**Whitten G.**

(2004) - Herbal Harvest: Commercial Organic Production of Quality Dried Herbs. Editions Blooming Books, 556 pages.

**Wichtl M. et Anton R.**

(2003) - Plantes thérapeutiques : Tradition, pratique officinale, science et thérapeutique - 2<sup>ème</sup> édition - Paris : Editions Tec&Doc, 691 pages.

**Yersin A. et Perrot E.**

(1995) - Production de Quinquina dans l'empire français.

Revue d'Histoire de la Pharmacie, volume 83, pages 75-84.

**Yuan C-S., Mehendale S., Xiao Y., Aung H-H., Xie J-T., Ang-Lee M-K.**

(2004) - The gamma-aminobutyric acidergic effects of valerian and valerenic acid on rat brainstem neuronal activity.

Anesthesia & Analgesia, volume 98, pages 353-358.

**Ziegler G, Ploch M, Miettinen-Baumann A, Collet W.**

(2002) - Efficacy and tolerability of valerian extract LI 156 compared with oxazepam in the treatment of non-organic insomnia a randomized, double-blind, comparative clinical study.

European Journal of Medical Research, volume 7, pages 480-486.

## **Bibliographie informatique**

### **Angiosperm Phylogeny Website**

<http://www.mobot.org/MOBOT/research/APweb/>

### **Biolib**

<http://www.biolib.cz/en/image/id86047/>

### **CNSforum**

[https://www.cnsforum.com/educationalresources/imagebank/drugs\\_other/drug\\_benzo](https://www.cnsforum.com/educationalresources/imagebank/drugs_other/drug_benzo)

### **Domenicus Malleotus**

[http://domenicus.malleotus.free.fr/v/valeriane\\_officinale.htm](http://domenicus.malleotus.free.fr/v/valeriane_officinale.htm)

### **Flickr**

<https://www.flickr.com/photos/stephenbuchan/2840529879>

### **Guide Phytosanté**

<http://www.guide-phytosante.org/calmant-sedatif/valeriane/valeriane-histoire-origines.html>

### **Institut Technique Interprofessionnel des Plantes à Parfum, Médicinales et Aromatiques**

<http://www.iteipmai.fr/index.php/component/content/article?id=66>

### **Inventaire National du Patrimoine Naturel**

[https://inpn.mnhn.fr/espece/cd\\_nom/128419](https://inpn.mnhn.fr/espece/cd_nom/128419)

### **La Valériane Officinale**

[http://www.guilledesherbistes.org/wp-content/uploads/guide\\_valerianeversion\\_finale2.pdf](http://www.guilledesherbistes.org/wp-content/uploads/guide_valerianeversion_finale2.pdf)

### **Le Trésor de la Langue Française Informatisé**

<http://atilf.atilf.fr/dendien/scripts/tlfiv5/advanced.exe?8;s=2473360770;>

### **Pherobase**

<http://www.pherobase.com/database/kovats/kovats-detail-isoprene.php>

### **Tela Botanica**

<http://www.tela-botanica.org/bdtfx-nn-70592-ecologie>

### **Toxnet**

<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/f?./temp/~3lZhgF:3>

### **United States Department of Agriculture**

<http://plants.usda.gov/core/profile?symbol=VAED>

**EL OUAZANI Mehdi**

Données pharmacologiques sur l'utilisation de la Valériane dans les troubles du sommeil

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie

Université de Picardie Jules Verne

2016

Mots clefs : Valériane, racine, trouble du sommeil, GABA, acide valérénique

## **Résumé**

La Valériane est une plante très utilisée dans les troubles du sommeil. Ce sont les racines de Valériane qui sont employées car elles contiennent en grande quantité un principe actif très important : l'acide valérénique. Ce dernier agit sur certains récepteurs du système nerveux central, les récepteurs du GABA A, induisant une propriété sédative de cette plante et de potentialisation de certains médicaments très utilisés en psychiatrie : les benzodiazépines. L'acide valérénique n'agit pas exactement sur les mêmes récepteurs que ceux des benzodiazépines, d'où l'accumulation possible de leurs effets. Certaines études se concentrent sur l'acide valérénique afin d'en étudier précisément ses effets, voire même de l'améliorer afin de développer une nouvelle classe de médicaments dérivés de cette molécule. Il semblerait que la spécialité Arkogélules Valériane® réponde le mieux aux recommandations de dosage afin d'obtenir une certaine efficacité sur le sommeil.

## **Summary**

Valerian is a plant widely used in sleep disorders. Only the roots are used because they contain large quantities of a very important active principle valerenic acid. The valerenic acid acts on certain receptors in central nervous system, GABA A receptors, inducing a sedative property of this plant and potentiation of some widely used drugs in psychiatry: benzodiazepines. The valerenic acid is not exactly on the same receptors as benzodiazepines, this explain possible accumulation of their effects. Some studies focus on the acid valerenic order to specifically study its effects, or even to improve it in order to develop a new class of drugs derived from this molecule. Apparently the specialty Arkogélules Valériane® best meets the dosage recommendations in order to get some effectiveness on sleep.



JURY, Président : SIX Isabelle, maitre de conférences HDR en Pharmacologie

Membres : MOLINIE Roland, maitre de conférences en Pharmacognosie

CRETE Angélique, Docteur en Pharmacie

