

# Recherches bibliographiques

Objekttyp: **Chapter**

Zeitschrift: **Mémoires de la Société Vaudoise des Sciences Naturelles**

Band (Jahr): **8 (1944-1946)**

Heft 7

PDF erstellt am: **22.07.2024**

## **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

## **Haftungsausschluss**

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

## Contribution à l'étude de la racine fraîche de Valériane<sup>1</sup>

PAR

Louis FAUCONNET

(Présenté à la séance du 3 juillet 1946)

### PREMIERE PARTIE

### RECHERCHES BIBLIOGRAPHIQUES

#### CHAPITRE I : Aperçu historique et introduction.

Sous le nom de Phu, les anciens (PLINE, 243, DIOSCORIDE, 86) désignaient une plante du genre *Valeriana* actuel, mais il est difficile de préciser si cette plante appartient au groupe *V. officinalis* ou à un groupe plus proche des *Nardotachys*. La question a été discutée par divers auteurs : TSCHIRCH (309), GILDEMEISTER (118), MARZELL (205).

Le nom de *Valeriana* était, semble-t-il, dans le langage parlé, longtemps avant qu'on le trouve écrit pour la première fois chez ISAAC JUDAEUS (Xe s.).

Les nombreuses dénominations synonymes (TSCHIRCH, 309) qui servent à désigner les Valérianes pendant le moyen âge et dans les temps modernes prouvent l'importance de la drogue, tant fraîche que sèche, surtout en médecine populaire (SCHELENZ, 272). Ici encore la détermination exacte des diverses espèces de Valérianes utilisées aux différentes époques n'est guère possible le plus souvent.

De nos jours, la racine ou le rhizome de Valériane figure dans presque toutes les pharmacopées; mais seules les phar-

<sup>1</sup> Ce travail a été effectué de l'automne 1942 au printemps 1946, sous la direction de M. le professeur A. Girardet, dans les laboratoires de pharmacognosie et de pharmacie galénique de l'Université de Lausanne.

M. le professeur A. Girardet m'a confié l'étude de ce sujet, il a dirigé mes recherches par des conseils judicieux et des critiques fécondes, il m'a soutenu par maints encouragements. Je suis heureux d'exprimer à mon maître ma vive reconnaissance.

M. le professeur V. Demole m'a fait bénéficier de son expérience. Qu'il soit assuré de ma gratitude.

macopées helvétique, française et belge prévoient l'emploi de la drogue fraîche.

Les pharmacologues et les pharmacognostes qui classent les drogues d'après leurs principes actifs placent la Valériane soit parmi les drogues aromatiques (HÉRAIL, 147, FLÜCKIGER, 107, WASICKY, 325) soit parmi celles à acides volatils (TSCHIRCH, 309, MORITZ, 213). Cette classification est-elle assez justifiée pour être maintenue ?

Depuis longtemps on a observé que l'odeur forte et caractéristique de la Valériane ne se manifeste qu'au cours de la dessiccation, tandis que l'odeur de la racine fraîche est assez faible et nettement différente. A la fin du XIX<sup>e</sup> siècle, on a reconnu l'importance des ferments ou enzymes (TRAUBE, BOURQUELOT, 48), on leur a attribué un rôle primordial dans les transformations chimiques que subit toute drogue pendant sa dessiccation, et on a expliqué par l'action des ferments l'apparition de l'odeur caractéristique de la racine sèche de Valériane.

D'après CHEVALIER (71), il existerait dans la plante fraîche un alcaloïde et un glucoside, doués d'une action narcotique, mais qui seraient détruits par la dessiccation. C'est à la suite des travaux de BOURQUELOT (50), HÉRISSEY (148), CHEVALIER, puis de PERROT et GORIS (235), que la racine stabilisée de Valériane a été introduite dans le Codex français (78), après avoir figuré dans le Supplément au Codex de 1908, et dans la Pharmacopée belge IV (239).

La 5<sup>e</sup> édition de la pharmacopée helvétique (Ph. H. V) a été rédigée par une commission dont la légitime ambition fut de mettre sur pied une œuvre modèle, qui tint compte des acquisitions scientifiques modernes (GOLAZ, 122). Les principes directeurs concernant les préparations galéniques furent exprimés par TSCHIRCH (310), qui recommanda la préparation d'extraits de plantes fraîches; cette méthode souvent appliquée autrefois, et qui a été reprise par HAHNEMANN (141) pour les médicaments homéopathiques<sup>1</sup>, était alors presque abandonnée; TSCHIRCH relève en outre l'importance et la nécessité d'un contrôle chimique et pharmacologique. « La base de toute pharmacie galénique qui veut être scientifique, est la chimie des drogues; il faudrait même aller plus loin, examiner la plante médicinale fraîche, et les transformations qu'elle subit en séchant. » Ces idées, qui gardent toute leur valeur, ont été en partie réalisées par la Ph. H. V, qui fait préparer une

<sup>1</sup> Pour la Valériane toutefois, la pharmacopée homéopathique allemande prescrit la racine sèche.

teinture alcoolique stabilisée de racine fraîche, selon BOURQUELOT (49, 50) et un extrait sec, par distillation de cette teinture sous pression réduite à une température inférieure à 50°.

Les prescriptions de la Ph. H. V concernant la préparation de ces deux médicaments sont-elles justifiées ? Permettent-elles d'obtenir des produits dont l'activité thérapeutique soit la meilleure possible ? Quels sont les principes actifs de la racine de Valériane ? Connaissant ces principes actifs et leurs propriétés, quels sont les médicaments galéniques les plus efficaces ?

Les essais prévus pour l'examen de l'identité, de la pureté et de la qualité de la teinture et de l'extrait sont-ils suffisants ? Peuvent-ils être perfectionnés ?

Tel est le problème complexe qui fait l'objet de ce travail, telles sont les questions auxquelles je tente de répondre.

L'exposé de mes recherches, de mes résultats et de mes conclusions comporte quatre parties.

La première est consacrée aux recherches bibliographiques et à l'étude critique des publications en rapport avec mon sujet.

Dans la deuxième partie, j'étudie les variations que présentent quelques caractéristiques chimiques et galéniques de la racine fraîche de Valériane, suivant la saison et les conditions météorologiques, pour essayer de connaître la physiologie de la plante.

Dans la troisième partie, sont exposées mes recherches pharmacologiques en vue de préciser la nature des principes actifs de la drogue fraîche.

Dans la quatrième partie, je fais part de mes observations sur les propriétés chimiques et galéniques de la drogue fraîche, et tire mes conclusions.

## CHAPITRE II : Botanique, cultures, localisation de l'essence.

La description botanique et la classification de plusieurs espèces du genre *Valeriana* sont rassemblées dans la flore de HEGI (146) après les travaux de HÖCK (152), WINNICKI (340), BEEBY (27). BEILLE (28) décrit *Valeriana officinalis* L., *sensu lato*, tandis que CAMUS (67), DUCLERGET (90) étudient et comparent diverses Valérianes voisines de l'officinale et indigènes en France, UNGER (317) celles de Wurzburg, HEEGER (145) celles d'Allemagne, KREYER (188) celles de Russie. VAN DE VYVERE (318) compare diverses Valérianes cultivées. DRABBLE et SMITH (87) donnent les caractères distinctifs de deux Valé-

rianes du Derbyshire (Angleterre). MAILLEFER (201) consacre un récent travail à l'étude botanique systématique et critique de *Valeriana officinalis* L. et des espèces affines.

REUTER (256), VIDAL (320), MIGNON (208) décrivent l'anatomie des racines de Valériane, description qu'on trouve aussi dans les ouvrages généraux de pharmacognosie : KÖHLER-PABST (185), FLÜCKIGER (107), TSCHIRCH et OESTERLE (313), KOCH et GILG (183), GILG et BRANDT (121), PLANCHON, BRETIN et MANCEAU (242), WASICKY (326), R. FISCHER (104). De remarquables dessins des fragments de la drogue pulvérisée se trouvent dans les ouvrages de KOCH (182) et de MOELLER (211). F. FISCHER (101) étudie l'anatomie des feuilles, tandis qu'AUGUSTIN (13) s'occupe des fruits. SHIMOJAMA et HYRANO (284) décrivent l'anatomie de *Valeriana officinalis* L. var. *angustifolia* MIG., qui pousse au Japon et dont la racine parvient en Europe sous le nom de Kesso. LINDENBERG (198), puis PEYER et DIEPENBROCK (236) décrivent la Valériane indienne : *Valeriana Wallachii* DC. et l'anatomie de sa racine.

*Cultures.* — De nombreux auteurs, dont GEIGER (111), REINBOLDT (254), BOSCHART (44), STAUCH (294), WALLNER (324), APPL (6), OESTLING (222), HINNARD et PRADES (151), ADOLF (1), RAWETZKY (252), BAENNINGER (15), REINHOLD (255), BAUER (19), HEEGER (145), SIEGFRIED (287), FLÜCK (106) donnent des renseignements et des conseils au sujet de la culture de la Valériane; les avis et les appréciations diffèrent sur plusieurs points, notamment sur l'abondance des récoltes. BOELMANN (42), RJABINOWSKY et coll. (259), SABALITSCHKA (268), BOSCHART (45) étudient l'influence des engrais sur le rendement des cultures; GIRARDET et NEIPP (217) observent l'action de la vitamine B<sub>1</sub> ajoutée à l'eau d'arrosage des Valérianes cultivées en pleine terre. BAUER (19), IHBE (160), HEEGER (145) s'efforcent de sélectionner les variétés les plus avantageuses.

*Localisation et genèse de l'essence dans la racine.* — Sur ces deux points, les avis de différents auteurs sont très divergents; BOUCHARDAT (47) pense que l'essence n'existe pas dans la plante vivante, mais qu'elle est produite par une réaction enzymatique semblable à celle qui donne naissance à l'essence d'amandes amères. Un avis pareil est exprimé par VAN DER WIELEN (336), puis repris par GILDEMEISTER-HOFFMANN (120). D'autre part ZACHARIAS (343), TSCHIRCH et ses collaborateurs OESTERLE (313) et NEUBER (312), KOCH (182), ZÖRNIG (346),

ANSELMINO et GILG (5), KARSTEN et BENECKE (170), BRUN (59) prétendent voir l'essence localisée dans les seules cellules de l'assise hypodermique de la racine. UNGER (317), MIGNON (208), PLANCHON, BRETIN et MANCEAU (242) situent l'essence dans toute la zone qui comprend l'hypoderme, le parenchyme amylofère et l'endoderme de la racine. GILG et BRANDT (121) transcrivent, à deux pages de distance, des opinions contradictoires. WETTERWALD (333) consacre un travail important à la sécrétion de l'essence dans la racine de Valériane. Il estime que les divergences sont explicables par les différentes conditions d'observation et par la sensibilité de la Valériane aux influences du milieu où elle a poussé. Ses recherches le conduisent à distinguer deux sécrétions dans la racine : a) une sécrétion hypodermique qui serait l'essence, b) une sécrétion du parenchyme cortical amylofère, soluble dans l'eau, peu volatile, colorée en vert par HCl, en brun par KOH, en jaune orangé par la solution de Lugol, d'autant mieux observable que le matériel est plus frais; dans le matériel vieux, la sécrétion est diffuse; sa teneur diminue pendant le stockage de la drogue; la coloration par HCl donne une indication sur l'âge de la drogue. La sécrétion sous-hypodermique des préparations fraîches résiste à plusieurs agents chimiques oxydants; elle serait pauvre en dérivés de l'acide isovalérianique; avec l'âge, les deux sécrétions deviendraient semblables.

### CHAPITRE III : Chimie.

L'étude chimique de la racine de Valériane porta au début sur les substances responsables de son odeur particulière; essence et acides volatils sont d'abord confondus : FR. HOFFMANN, HERM. BOERHAVE, CL.-J. GEOFFROY, aux XVII<sup>e</sup> et XVIII<sup>e</sup> siècles obtiennent leur « essence » à partir soit de racine sèche, soit de racine fraîche; ils ne savent pas en séparer les constituants; GRABERG en donne une première description.

Au début du XIX<sup>e</sup> siècle, TROMMSDORFF (306) isole et caractérise l'acide valérianique, que PENTZ (233) avait préparé à l'état brut, sans bien en reconnaître la nature acide, et que GROTE (132) prenait pour un acide acétique particulier ou modifié par « une teneur en essence ». ASCHOFF (12) reconnaît que l'acide valérianique n'est pas le seul acide volatil de la racine de Valériane, mais qu'il est mélangé à de l'acide acétique. Les divers acides valérianiques isomères sont étudiés par ERLÉNMEYER et HELL (95), puis par SCHMIDT et SCHACHTLEBEN (276); on sait dès lors que l'acide de la Valériane est l'acide isopropyl-acétique.

D'autres auteurs étudient l'essence insoluble dans l'eau. ROCHLEDER (260) traite l'essence par l'acide nitrique et obtient un « camphre »; est-ce du bornéol (obtenu par simple hydrolyse) ou un produit d'oxydation ?

GERHARDT et CAHOURS (112, 113) distillent l'essence sur de la potasse fondue; ils séparent d'abord un hydrocarbure terpénique que PIERLOT (241) appelle valérène, qui est probablement un mélange de pinène et de camphène<sup>1</sup>; GERHARDT obtient ensuite du bornéol, qu'il identifie avec celui de *Dryobalanops Camphora* GAERTN. obtenu par PELOUZE (232) et appelé camphre de Bornéo; les deux corps sont en réalité des antipodes optiques; GERHARDT nomme valérol les fractions de l'essence qui passent en-dessus de 200° à la pression ordinaire, et il pense que ce produit donne par oxydation, à l'air, de l'acide valérianique, ce que PIERLOT conteste.

BRUYLANTS (60) sépare, par distillation fractionnée de l'essence : de l'acide formique, un terpène en C<sub>10</sub> et du bornéol, dans lequel HALLER (142) reconnaît le 1- $\alpha$ -bornéol; BRUYLANTS admet que le bornéol peut être oxydé en camphre, mais aussi en acides formique, acétique et isovalérianique, qui dans l'essence estérifient le bornéol et sont mis en liberté par l'acide sulfurique à chaud; il est probable, à mon avis, que BRUYLANTS a soumis à l'oxydation chromique un bornéol mélangé à ses esters, dont il a libéré les acides par cuisson en milieu sulfurique dilué.

GEROCK (114) précise que l'essence est constituée par 87,3 % de terpènes, 9,5 % d'ester isovalérianique du bornéol, 1 % environ de chacun des esters formique, acétique et butyrique du même alcool.

OLIVIERO (224) étudie l'essence de racine fraîche des Vosges et des Ardennes récoltée en septembre. Son essence ne contient pas d'aldéhyde; elle a une couleur verte d'intensité variable. Il saponifie par KOH alcoolique et obtient beaucoup d'acide acétique, peu d'isovalérianique, des traces de formique et de butyrique; les esters isovalérianiques, moins stables que les acétiques, semblent avoir été hydrolysés lors du premier entraînement à la vapeur. Par distillation fractionnée de l'essence saponifiée, il obtient un mélange de carbures terpéniques, parmi lesquels il caractérise le 1-camphène (un autre constituant de ce mélange est, je pense, le 1- $\alpha$ -pinène), puis du citrène; par distillation des fractions supérieures sous pression

<sup>1</sup> RUROWSKI et ses collaborateurs (265) semblent avoir réalisé artificiellement la transformation de l' $\alpha$ -pinène en camphène.

réduite, il sépare du bornéol qui cristallise, du terpinéol, puis un alcool sesquiterpénique; les fractions les plus hautes sont fortement lévogyres et se solidifient par refroidissement.

CIONGA (73) étudie les substances qu'il obtient en épuisant à l'éther des drogues sèches stabilisées industriellement en France ou en Belgique; il n'y trouve pas trace de bornéol, ni libre, ni estérifié; il se demande si le bornéol préexiste dans la racine fraîche ou s'il se forme au cours de la dessiccation, par action des ferments, ou au cours de l'entraînement à la vapeur. D'après les renseignements que nous possédons sur la méthode de stabilisation industrielle, la drogue fraîche est soumise pendant quelques minutes à la vapeur d'eau sous pression, on détend brusquement en laissant s'échapper la vapeur; je pense qu'à ce moment l'essence est entraînée et que CIONGA aurait trouvé le bornéol s'il l'avait recherché dans cette vapeur condensée.

Presque tous les auteurs qui s'occupent de l'essence remarquent la coloration bleue des fractions qui distillent vers 300°; ces fractions sont étudiées par FLÜCKIGER et KOPP (108) qui les appellent Blauöl; puis TSCHIRCH (309) en mesure les raies spectrales et les trouve semblables à celles de l'essence de Kesso, analysée par BERTRAM, GILDEMEISTER et WALBAUM (33, 34); ASAHINA et ses collaborateurs (11) ont isolé l'azulène de l'essence de Kesso, RUZICKA et HAAGEN SMIT (266) l'ont identifié à leur S-guajazulène; CIONGA (73) a tenté en vain d'en faire autant avec l'essence de Valériane européenne.

En résumé, nous savons d'après ces travaux que l'essence de racine de Valériane contient: des hydrocarbures terpéniques, dont l' $\alpha$ -pinène et le camphène, du terpinéol, du bornéol estérifié par l'acide isovalérianique (10 % d'ester dans l'essence) et par les acides butyrique, acétique et formique (1 % environ de chaque ester), un alcool sesquiterpénique et un azulène; d'autres constituants n'ont pas été identifiés. Les indices de cette essence sont, d'après TSCHIRCH (309) et d'après GILDEMEISTER-HOFFMANN (120):  $d = 0,92$  à  $0,965$ , pour l'essence de racine sèche, tandis que pour celle de racine fraîche,  $d = 0,875$  à  $0,900$ ;  $\alpha_D = -8^\circ$  à  $-14^\circ$ ; indice d'acidité = 5 à 50; indice d'ester 50 à 130; indice de saponification 100 à 150 (TSCHIRCH; THOMS, 302). Ces indices signifient que 1 g d'essence contient 0,09 à 0,9 milliéquivalent d'acide libre, ce qui correspond à 9-92 mg d'acide isovalérianique ou à 5,4-54 mg d'acide acétique libre par g d'essence; si l'indice d'ester concernait seulement les esters du bornéol, les valeurs de cet indice impliqueraient que l'essence contient 17,5 à 45,5 % d'acétate

ou 21,2 à 55,2 % d'isovalérianate de bornyle, valeurs qui sont incompatibles avec les renseignements trouvés dans la littérature.

Les essences d'autres Valérianes que l'officinale ont été analysées. La valériane du Japon, *V. officinalis* L. var. *angustifolia* MIG., appelée Kesso, est plus riche en essence que la drogue européenne : 5 à 8 % dans la racine sèche; cette essence, acceptée officiellement en Allemagne comme succédané de l'essence européenne, contient, d'après BERTRAM, GILDEMEISTER et WALBAUM (33, 34) : de l'aldéhyde isovalérianique, les acides acétique et isovalérianique, pas d'acide formique, du pinène, du dipentène, du terpinéol, du bornéol estérifié, de l'azulène et l'acétate d'un alcool nouveau, l'alcool kessylique, étudié par ASAHINA et ses collaborateurs (10, 11). SHIMOJAMA et HYRANO (284) ont trouvé de l'acide méthyl-éthyl-acétique dextrogyre, à côté de l'acide isovalérianique ordinaire.

La racine de Valériane indienne (*V. Wallachii* DC.), étudiée par BULLOCK (64), donne une essence qui diffère de celle d'Europe; elle ne contient pas de bornéol, mais des acides gras supérieurs. Il se peut, à mon avis, que l'essence analysée par HAENSEL (137) soit de l'essence de Valériane indienne.

Parmi les substances qui ne font pas partie de l'essence, plusieurs auteurs ont rencontré des corps de nature basique qu'ils ont appelés alcaloïdes, sans avoir toujours vérifié si une activité physiologique justifiait cette dénomination. WALISZEWSKI (323) isole le premier deux de ces corps, qu'il nomme chatinine et valérine; GORIS et VISCHNIAC (125) en reprennent l'étude; ils en obtiennent 0,1 g par kg de racine fraîche. RUSIECKI (264) confirme ces résultats et précise que ces deux alcaloïdes sont détruits par oxydation au cours du séchage de la drogue; BOCHWIC et RUSIECKI (40) trouvent 0,2 g d'alcaloïdes totaux par kg de racine fraîche et en étudient l'action pharmacologique.

CHEVALIER (72) obtient, à partir de racine fraîche stabilisée selon BOURQUELOT (49, 50), un alcaloïde volatil, dont il cristallise le chlorhydrate; il en obtient 0,15 g par kg de drogue fraîche, n'en donne pas les caractéristiques physiques et chimiques, mais il en étudie les effets physiologiques sur la grenouille. CIONGA (73) pense que cet alcaloïde volatil est identique à la méthyl- $\alpha$ -pyrryl-cétone qu'il a isolée et identifiée dans l'« essence concrète » de Valériane stabilisée.

JANOT et CIONGA (164) mettent au point une méthode de dosage gravimétrique de la méthyl- $\alpha$ -pyrryl-cétone, mais ne semblent pas l'avoir appliquée à l'étude des préparations de Va-

lériane. SCHON et TONNESEN (280) dosent la substance par voie spectrographique; ils n'en trouvent que des traces minimes dans les préparations de Valériane. TSCHITSCHIBABINE et OPARINA (314) isolent à partir de la drogue sèche, une base liquide et volatile, d'apparence pyridinique, avec un rendement de 0,11 à 0,13 g par kg de racine sèche (ce qui correspond à environ 0,026 g par kg de racine fraîche).

BLACKIE et RITCHIE (39) isolent un alcaloïde incristallisable (serait-ce qu'il est liquide?); ils en étudient l'action pharmacologique.

CHEVALIER (71) obtient un hétéroside instable, en partant de racine fraîche stabilisée, et confirme ainsi les indications de HARLAY (143), qui s'attache plus spécialement à la recherche du saccharose. KROMER (190) a aussi trouvé du saccharose dans la drogue sèche : 0,3 à 1,42 ‰.

Dans la première moitié du XIX<sup>e</sup> siècle déjà, RUNGE (262) puis CZYRNIAŃSKI (82) remarquent la présence, dans la racine fraîche de Valériane, de substances sensibles à l'oxydation, parentes des acides « cafétanniques » déjà connus, étudiés par ROCHLEDER (260); la couleur verte que prennent leurs solutions ou leurs sels de plomb exposés à l'air les ont fait appeler « grüne Säure » et acide chlorogénique; GORTER (126) en reprend l'étude et montre que l'acide chlorogénique se trouve dans de nombreux végétaux; FREUDENBERG (109) en découvre la scission enzymatique et en établit la constitution (acide caféyl-quinique), précisée ensuite par H. FISCHER (102); enfin FICHTER (99) qui étudie les substances fluorescentes de la teinture de Valériane, l'isole par chromatographie et établit son identité. Bien que cette substance ne participe que peu ou pas à l'activité pharmacologique de la drogue et de ses préparations, je lui attribue de l'importance, pour quatre raisons : 1) l'acide chlorogénique, ses dérivés et les substances voisines peuvent expliquer la présence et l'origine de plusieurs corps isolés par les chercheurs, tels que l'acide isoférulique obtenu par CIONGA (73); 2) la fonction réductrice *o*-diphénol de l'acide caféique a les propriétés d'un antioxygène qui peut protéger des principes actifs sensibles aux oxydations; 3) ces mêmes propriétés réductrices peuvent en faire un indicateur de la bonne conservation ou du degré d'altération de la drogue et de ses préparations; 4) les trois hydroxyles alcooliques libres de l'acide quinique fixent peut-être soit des oses (hétérosides), soit de l'acide isovalérianique (esters), libérés déjà par l'eau bouillante; ce serait éventuellement l'origine de mes « acides volatils libres ».

Les enzymes de la racine de Valériane posent un problème

qui reste sans solution satisfaisante. CARLES (68) admet la présence d'une oxydase dans la drogue fraîche, qui transformerait en acides gras volatils les aldéhydes, alcools et carbures pendant la dessiccation. Ses expériences ne sont pas décisives; elles permettent de tirer d'autres conclusions que celles auxquelles il s'arrête. Il décèle une oxydase par la réaction de SCHÖNBEIN (279) ou d'ARNOLD (7), coloration bleue de la teinture de gaïac, précipite les ferments bruts par addition d'alcool au suc d'expression; ces ferments bruts contiennent toutes les enzymes qui peuvent se trouver dans le suc: hydrolases diverses aussi bien qu'oxydases. De la racine fraîche mise dans un tube bouché qu'on plonge pendant 10 minutes dans l'eau bouillante ne colore plus la teinture de gaïac; le suc qu'on retire de cette racine désenzymée prend à l'air une odeur de racine sèche; j'en conclus que l'oxydase qui bleuit la teinture de gaïac n'est pas nécessaire à la réaction qui fait apparaître l'odeur valérianique. CARLES croit appuyer son hypothèse de l'oxydase en affirmant que les cendres des extraits de racines de Valériane sont riches en Mn; il ne dit pas comment il a recherché, apprécié ou dosé le Mn; les travaux de FLEURY (105), puis de KUBOWITZ (191) ont réduit à néant la théorie de BERTRAND (35) sur le Mn de la laccase; le métal actif est du Cu. CARLES en arrive à considérer son oxydase et le Mn qu'elle contiendrait comme le principe actif de la drogue, ce qui ne saurait être soutenu.

BROOKS (56) confirme plusieurs expériences de CARLES, mais il conteste que l'enzyme qui provoque l'odeur d'acide isovalérianique, soit une oxydase; il observe que l'ébullition en milieu acide libre de l'acide valérianique, et qu'un extrait provoque l'hydrolyse d'une solution d'isovalérianate d'éthyle; il admet la présence d'une hydrolase (lipase); il ne nie pas celle d'une oxydase, mais il limite son rôle à la genèse de l'acide valérianique dans la plante qui croît; l'acide formé serait immédiatement combiné au bornéol.

VAN DER WIELEN (336) suppose que les différences d'odeur et de teinte de la drogue sèche non stabilisée et de la drogue fraîche ou stabilisée sont dues à une peroxydase; il préfère les préparations de racine de Valériane stabilisées, qui sont plus actives.

JARETZKY (165) fait remarquer que la formation d'acide isovalérianique n'est pas seulement fermentaire, puisqu'elle se produit aussi dans l'essence distillée, en absence de tout ferment; l'auteur pense à un processus d'oxydation non enzymatique; je peux confirmer ses observations (v. chapitre XVIII).

*Dosages des acides volatils.* — Dans leurs traités, TSCHIRCH (309) et MORITZ (213) rangent la Valériane parmi les drogues à acide (Säuredrogen) à cause de l'acide isovalérianique, dont l'odeur est caractéristique de la racine sèche non stabilisée. La Ph. H. V, qui fait doser l'acidité de la teinture stabilisée, accorde aussi une importance aux acides libres.

SCHOONBRODT (281) obtient par distillation de racine fraîche une eau neutre et beaucoup d'essence à odeur faible; par exposition à l'air, et surtout lorsqu'on ajoute un peu d'alcali, cette essence devient lentement acide et acquiert une odeur forte; il dose alors 0,6 g d'acide valérianique pour 100 g de racine fraîche; dans le distillat de racine sèche provenant de 100 g de racine fraîche, il en trouve 0,4 g.

KATZ (171), dans ses tentatives d'apprécier les teintures-mères homéopathiques, se heurte avec la teinture de Valériane à des difficultés dans le dosage de l'essence qu'il considère comme le principe actif; dans cette essence, l'acide valérianique et ses esters sont les constituants principaux; il préconise le dosage des acides volatils, après hydrolyse alcaline ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) et distillation en présence d'un excès d'acide phosphorique, et apprécie ainsi la teneur en essence; sa méthode a été adoptée par la pharmacopée homéopathique allemande. Selon CARLES (69), « l'acide valérianique existe dans la racine sèche de Valériane à la fois à l'état libre et à l'état de valérianates; les racines additionnées d'eau et d'acide tartrique ne fournissent guère à la distillation que de l'acide valérianique pur. Mais si on emploie l'acide sulfurique à la place d'acide tartrique, le rendement en acides volatils se trouve considérablement augmenté; il s'élève à 30 g par kg de racines sèches, dont  $\frac{1}{6}$  d'acide valérianique,  $\frac{4}{6}$  d'acide propionique et  $\frac{1}{6}$  environ d'acides acétique et formique. »

TSCHIRCH (309) rapporte les résultats de titrations, effectuées à son instigation par BÜHRER (Clarens, 1909), sur des extraits à l'alcool dilué, de racines fraîches et sèches de diverses provenances; les valeurs correspondent à 1,43 et 4,8 g d'acides libres totaux calculés en acide isovalérianique dans 100 g de racine fraîche. A titre de comparaison, rappelons que la Ph. H. V prescrit que 5 g de teinture de racine fraîche stabilisée doivent être neutralisés par 0,7 à 0,9 cm<sup>3</sup> NaOH n/10 (coloration rouge de la phénolphthaléine); 1 P. de teinture Ph. H. V correspondant théoriquement à 0,55 P. environ de racine fraîche, la prescription de la Ph. H. V implique que

100 g de racine fraîche stabilisée cèdent à l'alcool dilué environ 0,25 à 0,33 g d'acides libres calculés en acide isovalérianique.

RYDÉN (267) pense que l'activité thérapeutique de la Valériane est due surtout à sa teneur en acide isovalérianique, en ester isovalérianique du bornéol et en esters bornyliques d'autres acides volatils; il attache donc de l'importance au dosage des acides volatils totaux, après saponification par la potasse alcoolique; il en exige au minimum 4 % dans la racine sèche, calculés en acide valérianique. COCX (77) estime au contraire que les principes actifs de la Valériane ne sont pas assez connus pour qu'on puisse les doser chimiquement; il nie l'existence d'un rapport constant entre la teneur en essence et la quantité d'acides volatils. HECHT, HIMMELBAUR et KOCH (144, 150) emploient néanmoins la méthode de RYDÉN (267) pour comparer diverses Valérianes. GRIMME (130) reprend le principe du dosage des acides volatils totaux selon KATZ (171); il commet, à mon avis, la double erreur d'employer un excès de NaOH 0,25 n et le rouge de méthyle comme indicateur; d'une part l'acide carbonique, qui peut se dégager au cours de la distillation en présence d'acide phosphorique, est dosé comme acide valérianique, d'autre part le virage (pH 6 environ) ne correspond pas à la neutralisation exacte des acides volatils (pH 9); de son côté, SÜSSENGUTH (300) reproche à la méthode de doser l'ensemble des acides volatils libres et combinés, alors qu'il estime seuls intéressants ceux qui estérifient le bornéol; je ferai d'autres objections encore dans le chapitre X sur les acides volatils. WASICKI (325) considère les acides volatils libres comme des produits de décomposition; leur dosage ne peut que renseigner sur l'âge et le degré d'altération de la drogue. STRAZEWICZ (296, 297) l'a vérifié; il a effectué des séries de dosages des acides volatils libres dans des drogues sèches; il en a trouvé deux fois plus dans le rhizome que dans les racines; il constate un maximum dans les drogues récoltées en mai-juin et un minimum en automne et au début du printemps.

BREDDIN (54) dose l'acidité libre totale d'extraits fluides de Valériane; la Ph. H. V le fait aussi pour la teinture stabilisée; nous verrons que dans ce dosage, les acides volatils ne comptent que pour une fraction assez faible ( $\frac{1}{4}$ ).

IHBE (160) reprend les essais de KATZ (171) et de GRIMME (130); dans de la racine sèche, il trouve 0,48 % d'acides volatils libres entraînés par la seule vapeur d'eau,

1,44 % quand il entraîne en présence d'acide phosphorique (hydrolyse acide), et 3,1 % quand il hydrolyse au carbonate de soude, puis entraîne en présence d'acide phosphorique (hydrolyse alcaline, puis acide); il constate que l'éther de pétrole n'extrait presque pas les substances qui donnent naissance aux acides volatils, que l'alcool les extrait partiellement, mais que la majeure partie des acides volatils restent fixés sur le résidu insoluble. Il a le tort de penser que les acides volatils libérés ne sont que de l'acide isovalérianique.

OLIVIERO (224) et CIONGA (73) n'ont pas entrepris l'étude des acides volatils de la Valériane, mais ils signalent l'un et l'autre que leur analyse systématique est souhaitable.

Le bilan de cette revue de nos connaissances sur les acides volatils de la Valériane est peu satisfaisant. Quantitativement, la présence des acides isovalérianique, butyrique, acétique et formique semble établie; celle de l'acide propionique, très rare chez les plantes supérieures, est peu probable; j'admets qu'il n'y a pas d'acide propionique dans la racine de Valériane, malgré les conclusions de CARLES (69). Quantitativement, seules des teneurs globales ont été mesurées, aux données de CARLES près, qui demandent à être vérifiées.

#### CHAPITRE IV : Etude galénique.

##### a) *Dosage de l'essence.*

L'essence de Valériane a pour plusieurs auteurs une importance primordiale, car c'est à elle qu'ils attribuent une partie au moins de l'activité pharmacologique de la drogue.

Avant d'entreprendre son dosage dans la racine fraîche, j'ai étudié systématiquement les diverses méthodes qui ont été proposées pour doser les essences.

Une essence, ou huile essentielle, est l'ensemble des principes volatils et odorants que contient une drogue végétale; on l'obtient le plus souvent par entraînement avec la vapeur d'eau, en appliquant la loi de Dalton. D'après WASICKY (325), les phytobiologistes modernes admettent qu'une essence n'est constituée que par les substances volatiles et fortement odorantes qui se trouvent déjà préformées dans la plante vivante et qui sont généralement élaborées dans des cellules ou groupes de cellules déterminées, appelés glandes. Chimiquement, une essence n'est pas un corps pur, mais un mélange, dans lequel un ou plusieurs constituants dominant par leur masse ou par l'intensité de leur parfum, et sont accompagnés d'autres composés en quantité moindre ou peu odorants. Les cons-

tituants des essences appartiennent à plusieurs classes de la chimie organique : hydrocarbures, alcools, phénols, éthers, aldéhydes, acides, esters, des séries aliphatique, alicyclique, aromatique et hétérocyclique. Par leur genèse dans la plante, les essences sont souvent en rapport avec les hétérosides; la formation des uns et des autres est liée à la présence d'enzymes.

Le dosage exact de substances de composition aussi variée n'est guère possible suivant une méthode unique; c'est la raison pour laquelle la Ph. H. V n'en prescrit pas, mais se contente du dosage chimique d'un constituant essentiel ou important, dans les cas où c'est aisément réalisable. L'appréciation des drogues aromatiques et de leurs préparations galéniques par le dosage de l'essence reste pourtant un problème important (GFELLER, 115) sans solution définitive, malgré les tentatives et les efforts de nombreux auteurs. STRAZEWICZ (298) fait remarquer qu'aucune méthode ne donne la valeur réelle de la teneur en essence d'une drogue : toutes n'indiquent qu'un rendement en essence et n'ont qu'une valeur conventionnelle (DAFERT, 83); c'est pourquoi il propose une correction mathématique des résultats obtenus; en outre il rappelle que les diverses opérations du dosage peuvent modifier qualitativement (oxydation, saponification) et quantitativement (pertes par volatilisation et par solubilité) l'essence que contenait la drogue.

Les *méthodes indirectes* ont été les premières utilisées : la quantité d'essence est appréciée par différence entre deux déterminations, avant et après l'élimination de l'essence, soit de la drogue, soit d'un extrait par solvant volatil. OSSE (227) semble être le premier qui ait mis au point une méthode un peu précise : il extrait par macération 5 g de drogue sèche en poudre par 25 cm<sup>3</sup> d'éther de pétrole, prélève une partie aliquote du liquide limpide, en évapore l'éther de pétrole dans un courant d'air sec, à froid, pèse le résidu, en chasse l'essence dans l'étuve à 110°, jusqu'à poids constant; la perte de poids est approximativement égale au poids de l'essence; OSSE prévoit une correction tenant compte pour chaque drogue des « modifications des résines et corps gras sous l'influence de la chaleur ». RICHARDSON (257), JOHNSTONE (166), WINTON, ODGEN et MITCHELL (341) extraient la drogue dans un appareil de Soxhlet à l'éther éthylique, qui présente l'inconvénient d'extraire aussi l'humidité; un séjour même prolongé à l'exsiccateur ne permet pas de priver l'extrait de son humidité sans perte simultanée d'essence; de l'eau est donc comptée comme essence; cette méthode est néanmoins celle qu'a adoptée la Pharmacopée des U. S. A. XI (240), après l'avoir améliorée en séchant d'abord la drogue à l'exsiccateur; mais ici encore on perd

de l'essence par évaporation, la coloration brun foncé de l'acide sulfurique dans l'exsiccateur en est la preuve. ARNST et HART (8) chassent l'essence de l'extrait éthéré en l'entraînant à la vapeur d'eau, ce qui est préférable au chauffage à sec; le résidu est séché à nouveau et pesé. La méthode a été reprise par ARRAGON (9) et adoptée pour la III<sup>e</sup> édition du Manuel suisse d'analyse des denrées (204); elle a été recommandée à nouveau par HOLDERMANN, RICH et PFAEFFLE (153). CRIPPS et BROWN (80) dosent l'eau selon DUPRÉ (91) en mesurant le volume d'acétylène qu'elle dégage en réagissant avec du carbure de calcium, et la soustraient des substances volatiles à 135° dans un courant d'air. GOLDBERG, WIRTH et coll. (123) critiquent la méthode U. S. P. XI (240) et préconisent de mesurer, sur un premier échantillon de drogue, l'ensemble des constituants volatils à 100°, essence et eau, soit la perte du poids que subit la drogue par chauffage à sec; sur un deuxième échantillon, ils déterminent la teneur en eau par la méthode volumétrique de VAN ITALLIE, KERBOSCH et OLIVIER (161) en entraînant l'eau avec les vapeurs de xylène ou de toluène dans un appareil à extraction continue; l'ensemble de la méthode a été critiqué par VAN GIFFEN (117). BECKMANN et DANCKWORTT (25) proposent une méthode cryoscopique indirecte: ils extraient au bromure d'éthylène la poudre d'épice séchée, avant et après l'avoir soumise à un entraînement à la vapeur; ils déterminent le point de congélation des deux extraits; la différence est proportionnelle à la teneur en essence de la drogue; connaissant l'abaissement du point de congélation que provoque dans le bromure d'éthylène une concentration connue de l'essence étudiée, ils en déduisent le poids de l'essence extraite. On peut aussi extraire au bromure d'éthylène le distillat obtenu en entraînant à la vapeur l'essence de la drogue et mesurer l'abaissement cryoscopique que subit le bromure d'éthylène; à cette méthode directe, BECKMANN préfère toutefois la méthode indirecte; bien que difficile et délicate, la méthode cryoscopique donne de bons résultats (ZAECH, 344).

Parmi les méthodes indirectes, mentionnons encore les tentatives récentes de KISS (176), qui préconise de chauffer la drogue en présence d'un poids connu de charbon adsorbant sec dans un appareil spécial placé à l'étuve à 100°; le charbon fixerait l'eau et l'essence de la drogue; il abandonnerait ensuite l'eau à 60° dans un exsiccateur, tandis qu'à cette température l'essence resterait adsorbée; en pesant alors le charbon et en soustrayant son poids initial, on aurait le poids de l'essence; la méthode mérite une étude critique expérimentale que je n'ai pas entreprise.

Les *méthodes directes* de dosage des essences comprennent les méthodes :

1. gravimétriques,
2. volumétriques,
3. titrimétriques et chimiques en général,
4. optiques, biochimiques et autres.

Dans toutes les méthodes directes proposées, je distingue, avec MORITZ (214), trois étapes : a) l'épuisement de la matière première aromatique, b) la séparation de l'essence, c) la mesure de l'essence obtenue. Une méthode parfaite et idéale doit permettre d'épuiser totalement la matière première, de séparer l'essence sans la modifier et sans pertes, de la mesurer avec exactitude; une telle méthode est nécessairement longue; pratiquement on préfère une méthode rapide, simple et peu onéreuse. Ces conditions idéales nous guideront dans l'étude critique des méthodes que j'ai trouvées dans la littérature.

La drogue est épuisée en général par entraînement de l'essence avec la vapeur d'eau, soit qu'on la mette dans l'eau qui, en distillant, entraîne l'essence, ou que la drogue sèche soit traversée par un courant de vapeur, soit enfin qu'on extraie d'abord la drogue à l'alcool ou à l'éther, pour soumettre ensuite l'extrait alcoolique ou éthéré à une distillation à la vapeur d'eau.

1. *Méthodes gravimétriques.* — En principe, on sépare l'essence par extraction à l'éther éthylique ou à l'éther de pétrole après saturation du distillat aqueux par un sel minéral, on évapore le solvant et pèse le résidu.

Si simple qu'il paraisse, ce procédé comporte quelques difficultés pratiques : pertes d'essence à cause de sa solubilité partielle dans l'eau même saturée de sel (NAVES, SABETAY, 215), et de sa volatilité (OSSE, 227, MANN, 203, REICH, 253, KLASSERT, 178, SERRE, 283); il n'est pas possible de séparer quantitativement l'essence du solvant volatil (REICH, 253).

Pour doser l'essence dans les eaux distillées aromatiques, RANWEZ (250) y dissout 30 % de NaCl, extrait à l'éther éthylique qu'il sèche sur du CaCl<sub>2</sub>, distille lentement dans un ballon taré avec environ 5 g d'huile d'olive, met à l'étuve à 35-40° et insuffle de l'air toutes les 5 minutes jusqu'à perte de poids constante; les résultats sont imprécis, parce que « l'huile retient aussi énergiquement les dernières traces d'éther que l'essence elle-même »; l'huile est donc inutile (SERRE, 283); LENZ (196) propose de remplacer l'éther éthylique par l'éther de pétrole, que DRAGENDORFF avait déjà conseillé à OSSE (227), parce qu'il ne dissout pas l'eau. v. BECKURTZ et FRERICH ne distillent que partiellement l'éther et séparent les dernières fractions en aspirant dans le ballon un violent courant d'air desséché; l'évaporation des restes d'éther est si rapide que le refroidissement est assez intense pour que du givre se forme à l'extérieur du ballon; les pertes d'essence sont ainsi réduites apparemment à 1-2 %. MANN (203), s'inspirant des procédés de la technique industrielle,

introduit dans les méthodes de dosage l'entraînement de l'essence par un courant de vapeur qui traverse la drogue sèche, et dit obtenir des rendements de 10 à 15 % supérieurs à ceux d'une distillation ordinaire où la drogue est dans l'eau; l'avantage réside surtout dans un épuisement plus rapide de la drogue et dans la diminution de l'action chimique de l'eau bouillante. Après avoir diminué la solubilité dans l'eau en saturant par NaCl, MANN extrait l'essence du distillat aqueux par le rhigolène, p. e. 20-35°, qu'il évapore dans un courant d'air sec dans un récipient spécial à deux tubulures munies de robinets; il conduit les vapeurs d'éther sur une flamme qui lui permet de contrôler la fin de l'évaporation; le récipient fermé peut être pesé exactement sans risque de perdre de l'essence autrement que pendant l'évaporation; lors des expériences de contrôle de la méthode avec des quantités connues de diverses essences, les pertes sont en moyenne de 2,5 %, variables d'une essence à l'autre suivant sa volatilité. Cette méthode de MANN est la plus exacte des méthodes gravimétriques; elle réduit au minimum chacune des causes d'erreur, mais elle est pratiquement délicate et longue, elle prescrit l'emploi de rhigolène, difficile à obtenir et à récupérer; aussi est-elle peu pratiquée. Plusieurs auteurs l'ont éprouvée et lui ont apporté des modifications qui la rendent plus pratique, mais souvent moins exacte. HAERTEL et WILL (138) remplacent le rhigolène par le pentane, p. e. 33-34°. REICH (253) améliore le dispositif pour l'entraînement par le courant de vapeur, essaie de remplacer le rhigolène par l'éther éthylique, le pentane ou un mélange des deux; il rend plus sensible le contrôle de la fin de l'évaporation en ajoutant au solvant une trace de chlorisopropane et en conduisant les vapeurs sur un treillis de cuivre chauffé au rouge sombre: la flamme est verte tant que tout le solvant n'est pas évaporé. Les essences riches en terpènes, qui sont les plus volatiles (cumin, citron, térébenthine), sont dosées avec des pertes inférieures à 10 %. Avec les améliorations de REICH, la méthode gravimétrique a atteint son maximum d'exactitude, mais chaque mesure dure 6 à 8 heures, ce qui exclut son emploi dans des dosages en série.

Au début du siècle, les chimistes des laboratoires de contrôle des denrées d'Allemagne avaient adopté (Vereinbarungen, 319) une méthode gravimétrique conventionnelle et peu exacte, mais simple, assez rapide et jugée suffisante (SPAETH, 292), qu'on trouve décrite dans les manuels. Pour la 6<sup>e</sup> édition du D. A. B. (85), GRIEBEL (129), a mis au point une méthode qui devait être simple, pratique et assez précise; BRANDT (52) l'a commentée, et de nombreux auteurs l'ont critiquée; GRIEBEL lui-même a spécifié qu'elle est conventionnelle, et que, pour les dosages précis que réclament des cas spéciaux, il faut revenir à la méthode MANN-REICH.

Le Codex Gallicus (78) dose l'essence dans les eaux distillées suivant un procédé dont le principe est identique à celui du D. A. B. 6 mais dont la technique en diffère légèrement; POTTIER (244) l'a-

dapte au dosage des essences dans les drogues; il remplace NaCl par  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ ; appliqué à la Valériane, ce procédé donne, d'après JACQUELIN (162) des résultats peu concordants.

Les principales critiques et modifications à la méthode D. A. B. 6 (85) ont porté sur la séparation quantitative de la saumure et du pentane (R. BAUER, 23), la quantité de distillat (BERGMANN, 30, SPAETH, 292, HORKHEIMER, 158), sur l'évaporation du pentane (PEYER et IFFINGER, 238, SCHENKER, 273), sur la solubilité de l'essence dans l'eau salée; NYLANDER (221) remplace le pentane par un mélange d'éther éthylique et de pentane, HORKHEIMER (158) augmente la quantité de pentane, KAISER et FUERST (168) remplacent NaCl par  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ , dont ils dissolvent la moitié du poids du distillat; STRAZEWICZ (298) termine l'évaporation du pentane sous pression réduite, apprécie les pertes et introduit une correction qui tient compte de la nature et de la quantité de l'essence dosée et dont PANZER (228) met en doute la valeur. KISS (175) n'admet la méthode D. A. B. 6 que pour le dosage des essences à aldéhyde cinnamique et à eugénol qui sont peu volatiles.

D'autres auteurs préfèrent des méthodes gravimétriques différentes: WILL (337) et SCHOLZ (278) entraînent et séparent l'essence dans l'appareil à circuit fermé de Geyer (WILL, 337), puis la recueillent avec du pentane pour la peser. VAN GIFFEN (116) épuise la drogue à l'éther de pétrole, concentre puis entraîne à la vapeur en présence de saumure, sature à nouveau le distillat par NaCl, en extrait l'essence par l'éther de pétrole, puis par de la Norite qui doit en adsorber les dernières traces pour les céder à l'éther de pétrole; les éthers de pétrole réunis sont finalement distillés sur 1 g de paraffine liquide jusqu'au volume de 10 cm<sup>3</sup> puis évaporés à poids constant dans un courant d'air sec. L'auteur a ensuite modifié sa méthode en saturant l'eau par  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$  et en donnant plus d'importance à l'adsorption sur la Norite dont il élue l'essence au moyen d'éther éthylique. Il est douteux que cette méthode compliquée donne de meilleurs résultats que celle de MANNREICH (253). WASICKY (327), KOFLER (186), MORITZ (214) et d'autres auteurs préfèrent l'épuisement de la drogue sèche par un courant de vapeur d'eau et cherchent à diminuer le volume de l'eau aromatique. NAVES, SABETAY et PALFRAY (216) entraînent l'essence par la vapeur d'eau surchauffée, sous pression réduite; SABETAY (269) distille sous le vide avec l'éthylène-glycol, sépare l'essence du distillat par le pentane après avoir ajouté de l'eau et dissous du sel. Récemment, CZETSCH-LINDENWALD (81) préfère revenir à une méthode proche de celle de RANWEZ (250).

## 2. Les méthodes volumétriques mesurent ou bien :

a) le volume de l'essence après sa séparation du distillat aqueux par différence de densité, avec ou sans centrifugation, ou

b) l'augmentation de volume que subit une quantité déter-

minée d'un solvant non miscible à l'eau, qu'on ajoute au distillat, ou

c) la diminution de volume que subit le distillat quand on en extrait l'essence par l'éther de pétrole : méthode de WENDER et GREGOR (331), les premiers, semble-t-il, qui aient procédé à une mesure volumétrique d'essence.

a) *La mesure directe* a été réalisée pour la première fois par CHATTOPADHYAY (70) avec son «tailamètre» (en sanscrit Taila=essence), sorte de vase florentin muni d'un col gradué en  $\frac{1}{10}$  cm<sup>3</sup>. WILSON et YOUNG (338), puis VIEHOEVER (321) utilisent un simple ballon dont le col porte la même graduation, et favorisent la séparation de l'essence en centrifugeant. DAFERT (83) emploie des tubes du genre butyromètre Gerber, avec divisions de 0,005 cm<sup>3</sup>; la méthode est améliorée par R. FISCHER (103), qui dissout du sel dans le distillat de chaque tube, puis par KOFLER et KRAEMER (187) qui augmentent le volume des tubes, reprennent l'épuisement de la drogue sèche par un courant de vapeur préconisé par MANN (203) et attirent l'attention sur l'importance de l'état de division de la drogue et sur les pertes d'essences lorsqu'on pulvérise les drogues à glandes sécrétrices externes, après que GRAF (128) et AYE (14) eussent remarqué les différences de teneur en essences des drogues entières et pulvérisées. KOFLER et HERRENSCHWAND (186), BUDDLE et LAGIEWSKI (61) appliquent le même principe avec quelques modifications d'appareillage. SAGE et FLECK (270) s'efforcent, par des distillations répétées, de séparer quantitativement l'essence de l'eau, ce que CLEVINGER (74) avait obtenu par cohobation dans son appareil à circuit fermé, comprenant un ballon, chauffé au bain d'huile, où de l'eau, maintenue à l'ébullition en présence de la drogue, entraîne l'essence dans un réfrigérant qui fait couler le distillat dans une burette graduée et reliée au ballon par une tubulure reconduisant l'eau aromatique du bas de la burette dans le col du ballon; au bas de la burette, un robinet permet de faire descendre l'essence dans le tube gradué, puis de la recueillir. KARIYONE et HORINO (169), TSCHERNUCHIN (307), NITSCHIPOROWITSCH (218) procèdent, semble-t-il, de même; SHORT (285), puis COCKING et MIDDLETON (76), modifient la disposition du réfrigérant et y font arriver les vapeurs par le haut. KUHN et SEIFERT (192), la maison Geyer construisent des appareils du même type; SCHOLZ (278), HORKHEIMER (158) en ont comparé le rendement avec celui de la méthode D. A. B. 6 et l'ont trouvé de 10 % environ supérieur. Des améliorations ont été apportées par WASICKY et GRAF (327), UNGER (316) qui y introduit la saturation par NaCl, BAUER, LIMBACH et KAEPPLER (21), qui cherchent à réduire le volume de l'eau aromatique; ULLRICH et SCHNEIDER (315) construisent sur le même schéma, un microappareil avec tube gradué en mm<sup>3</sup>; MIJNHARDT (209) modifie la disposition, et place le tube gradué dans le col du ballon;

l'essence séparée reste donc chaude, ce qui ne semble pas souhaitable; MORITZ (214) propose un appareil où la vapeur d'eau épuise la drogue sèche et se condense dans un réfrigérant descendant; le distillat se sépare en essence qui surnage et eau aromatique qui descend dans le tube gradué et revient dans le col du ballon; ce dispositif permet de saturer de sel l'eau dans le ballon pour que l'essence y soit moins soluble; il n'y a pas à redouter la surchauffe de la drogue, ni la formation d'écume; pour le cas où l'essence est de densité voisine ou égale à celle de l'eau, on peut faciliter sa séparation en ajoutant dans l'appareil un volume connu de pinème (COCKING, 76), de xylène (HOLDERMANN, RICH et PFAEFFLE, 153), ce qui ramène la mesure au procédé *b*). KOCH (181) apporte des modifications dont MORITZ (214) conteste la valeur. BAUER et POHLOUDEK (22) comparent plusieurs méthodes, modifient les appareils de CLEVINGER, de UNGER et de WASICKY-GRAF et obtiennent les rendements les plus élevés avec les appareils de UNGER et de MORITZ.

*b) Mesure volumétrique indirecte* : STAMM (293), le premier, utilise un volume déterminé d'un solvant volatil non miscible à l'eau, pour faciliter la séparation de l'essence, et mesure l'augmentation de volume due à l'essence; il préconise  $\text{CCl}_4$ ; une série de mesures, avec des quantités connues d'essence isolée, lui permettent de connaître le rendement de son procédé; il en déduit la « vraie teneur » en essence de la drogue étudiée. Ses élèves JAEGERHORN et TIKKANEN (163) semblent avoir employé cette méthode avec succès. WASICKY et ALBER (328) préfèrent la décaline, solvant de densité plus faible que l'eau, ce que KAISER et FUERST (168) ont repris et modifié, en saturant le distillat aqueux par  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ . STUEWE (299) ajoute au distillat NaBr et de la glycérine, ce qui permet aussi de séparer l'essence d'un mélange alcool et eau; l'essence est reprise par un volume connu de paraffine liquide. PANZER (228) utilise du bromobenzène dans un appareil à circuit fermé de son invention, que SCHNIDERSCHITSCH (277) a employé avec succès.

3. Les méthodes titrimétriques s'efforcent de mesurer la quantité d'essence, qui a été entraînée par la vapeur d'eau, en déterminant certains indices chimiques :

Tentatives de dosages iodométriques de DUREGAZZI (92), de HUERRE (159), de SERRE (283), et d'autres auteurs cités par GILDEMEISTER et HOFFMANN (119), qui d'ailleurs les désapprouvent, nouveaux essais de WINKLER (339) et de BOEHME et WAGNER (41), dosages bromométriques et rhodanométriques de KAUFMANN (172), indice de permanganate de SERRE (283).

Seule la méthode de l'oxydation chromique de v. FELLEBERG (97) a donné des résultats largement applicables aux dosages des essences; elle a été mise au point par ZAECH (344), et adoptée pour la IV<sup>e</sup> édition du Manuel suisse d'analyse des denrées; SCHENKER (273) et MEYER (207) en ont amélioré l'appareillage. Cette méthode a le grand avantage de n'utiliser que peu de drogue (0,2 g environ),

d'être rapide et de se prêter à des dosages en séries; son principal inconvénient est de compter comme essence des constituants volatils autres que ceux de l'essence, notamment les acides volatils libres.

La méthode chimique de BROWN (57) procède à l'analyse élémentaire des constituants volatils que la drogue abandonne dans un courant d'air à 135°, méthode difficile, donnant des résultats inexacts.

Je ne relève que les méthodes applicables à toutes les essences et laisse de côté les déterminations qui comportent le dosage d'un seul constituant chimiquement défini.

4. Les *méthodes optiques* sont la plupart peu exactes : méthode colorimétrique de SCHUT (282), méthode néphélométrique de BALDWIN (16), tandis que les méthodes interférométriques et réfractométriques (KLEINMANN, 180) permettent des mesures très précises, mais sujettes à de graves causes d'erreur, dues aux constituants volatils autres que ceux de l'essence.

La *méthode hémolytique* de DAFERT et KWIZDA (84) a l'avantage de ne mettre en œuvre que des quantités minimales de substance, mais elle manque de sécurité et d'exactitude.

Pour de plus amples détails sur les méthodes, nous renvoyons aux publications originales; les références suivantes indiquent les principales études critiques des diverses méthodes : WENDER et GREGOR (331); REICH (253); BECKMANN et DANCKWORTT (25); PEYER et DIEPENBROCK (236); WILL (337); SCHENKER (273); GOLDBERG, WIRTH et coll. (123); MORITZ (214); PANZER (228); BAUER et POHLOUDECK (22); HAGER (140); SCHIMMEL (275).

#### *Revue des travaux sur le dosage de l'essence dans la racine de Valériane.*

Sur la teneur en essence de la racine *fraîche* de Valériane, la littérature ne contient que des renseignements rares et contradictoires. Dans son premier mémoire (1809) TROMMSDORFF (305) écrit que la racine sèche est plus riche en essence que la racine fraîche; l'auteur parle-t-il de teneurs absolues, sans tenir compte du fait que 1 P. de drogue sèche provient de 4 à 5 P. de racine fraîche? c'est mon interprétation. BOUCHARDAT (47), VAN DER WIELEN (336) et GILDEMEISTER-HOFFMANN (120), dont nous avons vu l'opinion au chapitre II, n'ont pas dosé l'essence dans la racine fraîche et semblent ignorer que l'essence de racine fraîche a un arôme très différent de celui de la racine sèche, où domine l'odeur de l'acide valérianique. SCHOONBRODT (281), qui étudie et compare plusieurs drogues sèches et fraîches, remarque que la racine fraîche n'a qu'une odeur faible de Valériane (par quoi il faut probablement aussi entendre odeur d'acide isovaléria-

nique), bien qu'elle contienne plus d'essence que la racine sèche; l'essence diminuerait dans la racine sèche par suite d'oxydations avec formation d'acide valérianique. TSCHIRCH (309), après avoir rapporté les observations de SCHOONBRODT, écrit que FR. HOFFMANN (1660-1743), BOERHAAVE (1668-1748), GEOFFROY (1685-1752) savaient déjà que la racine fraîche donne moins d'essence que la racine sèche; serait-il de leur avis? ZELLER (345) estime que racine fraîche et racine sèche donnent des quantités d'essence équivalentes. D'après BOSHART (45), les racines fraîches sont plus riches en essence que les racines sèches; ce jugement n'est appuyé par aucune donnée expérimentale; il est probablement emprunté à SCHOONBRODT. CIONGA (73) interprète mal les résultats de SÖDERBERG (291), qui n'a pas travaillé avec de la racine fraîche, mais a seulement rapporté à la matière sèche la teneur en essence mesurée dans des drogues contenant de l'humidité. IHBE (160) prétend confirmer l'opinion de TSCHIRCH et de STRAZEWICZ en établissant (il ne dit pas comment) que la racine fraîche est plus riche en essence que la drogue sèche; or je constate que TSCHIRCH (309) rapporte des jugements contradictoires et que STRAZEWICZ (296, 297) ne mentionne aucun dosage d'essence dans la racine fraîche. BAUER (20) seul donne des chiffres qui semblent indiquer que la teneur en essence augmente parfois au cours de la dessiccation, surtout pour les racines récoltées au printemps; dans d'autres racines récoltées en automne, on trouve moins d'essence après la dessiccation que dans la racine fraîche; toutes les teneurs mesurées sont rapportées à la matière sèche.

Les chercheurs qui ont dosé l'essence dans la racine *sèche* sont plus nombreux; les uns ont cherché à quelle époque il faut récolter pour obtenir la drogue la plus riche en essence; d'autres ont étudié l'influence de la nature du terrain sur la teneur en essence, d'autres l'influence des engrais; d'autres encore ont cherché une relation entre la teneur en essence et diverses caractéristiques galéniques de la drogue. Selon ZELLER (345) l'essence est plus abondante en automne qu'au printemps; cette opinion, rapportée par FLÜCKIGER (107), semble avoir été admise comme un dogme en Allemagne, jusqu'à ce que WASICKY (325) relève les résultats de SÖDERBERG (291), qui trouve plus d'essence au printemps qu'en automne. STRAZEWICZ (297) confirme le maximum de la teneur en essence au printemps, en publiant une série de chiffres; IHBE (160) l'admet aussi et trouve un autre maximum avant la floraison; il estime néanmoins préférable de récolter en automne, parce

que les racines seraient plus développées, et que le rendement commercial serait supérieur; je suis d'un autre avis. BAUER (20) trouve aussi plus d'essence dans les drogues récoltées au printemps que dans celles récoltées en automne; il continue pourtant à préconiser la récolte en automne, le plus tard possible, mais avant le gel. LA FACE (193) rapporte qu'en Italie, on récolte la Valériane du printemps à la fin de l'été; aussi HEEGER (145) estime-t-il que l'époque à laquelle il faut récolter, pour que la drogue soit la plus riche, n'est pas encore déterminée. HEEGER établit encore par des dosages que la réputation dont jouissent les drogues provenant de stations en altitude n'est pas justifiée; MEYER (207) le démontre aussi pour d'autres plantes.

Les terrains secs, rocailleux et sablonneux donnent, d'après FLÜCKIGER (107), une Valériane plus riche en essence que les sols humides; la plupart des auteurs sont du même avis et DUCLERGET (90) l'a vérifié expérimentalement. Toutefois les spécialistes des cultures en grand par les méthodes modernes (BOSHART, 44-46, BOELMANN, 42, KREYER, 189, SABBALITSCHKA, 268, RJABINOWSKY et coll., 259, BAUER, 19) donnent la préférence aux terres légères, mais riches et profondes. Les engrais augmentent fortement le poids de la récolte; tantôt ils augmentent (KREYER, 189, RJABINOWSKI, 259) tantôt ils diminuent (BOELMANN, 42) la teneur en essence. Les binages augmentent le poids des racines et leur teneur en essence (KREYER, 189). BULLOCK (63) remarque une grande influence de l'humidité d'une drogue sur la quantité d'essence qu'on en peut extraire par un solvant volatil. Pour STRAZEWICZ (297), la teneur en essence de la drogue sèche est d'autant plus forte que la matière sèche de la racine fraîche est plus faible; exprimé mathématiquement, ce rapport implique, s'il ne se forme pas d'essence pendant la dessiccation, que la teneur en essence de la racine fraîche est constante; en outre, l'auteur dose l'acidité du distillat et la trouve proportionnelle à la teneur en essence de la drogue sèche; je transcris les chiffres de STRAZEWICZ (297) : date de la récolte (col. A), % de la matière sèche dans la racine fraîche (col. D), % d'essence dans la drogue sèche (col. M), acidité du distillat (col. X); j'ajoute (col. H) la teneur en essence de la racine fraîche, que j'obtiens par le calcul,  $H = D \cdot M : 100$ , et le rapport de la teneur en essence à l'acidité du distillat  $M/X = k$ , et je constate que, sauf une exception\*, H et k sont constants à 10 % près, alors que D, M et X présentent des variations de 30 % et plus, par rapport aux valeurs moyennes.

1932					
Date de la récolte	% mat. sèche de rac. fraîche	% essence de rac. sèche	acidité du distillat	% d'essence de rac. fraîche	$k = M/X$
A	D	M	X	H	
14.4.	24,6	0,83	17,8	0,204*	0,047
25.4.	24,2	1,07	25,4	0,259	0,042
4.5.	18,0	1,42	33,1	0,256	0,043
9.5.	13,5	1,71	38,2	0,231	0,045
14.5.	16,1	1,60	36,9	0,258	0,043
20.5.	16,3	1,46	35,0	0,238	0,042
30.5.	17,2	1,38	31,8	0,237	0,043
10.6.	18,9	1,30	29,4	0,246	0,044
21.6.	20,2	1,27	26,7	0,257	0,048
13.7.	22,0	1,06	21,8	0,233	0,049

KISS (177) dit n'avoir pas pu vérifier le rapport inverse de l'essence à la teneur en extrait; or STRAZEWICZ (297) ne parle pas de teneur en extrait, mais bien de la matière sèche dans la racine fraîche (D ci-dessus). Elle constate d'autre part que la méthode D. A. B. 6 pour le dosage des essences donne pour la racine sèche de Valériane des valeurs toujours plus fortes que les valeurs données par dosage dans l'appareil de UNGER (316), alors que pour les autres drogues, on observe généralement le contraire. C'est que, dans la méthode D. A. B. 6, l'acide isovalérianique passe du distillat saturé de NaCl dans le pentane; il est donc pesé comme essence; KISS (175) vérifie que les valeurs obtenues par la méthode D. A. B. 6 correspondent à la somme de l'essence mesurée selon UNGER (316) et des acides volatils libres de la drogue, mesurés par titration.

PARIS (230) étudie des Valérianes provenant de diverses cultures; il constate que la Valériane cultivée en Esthonie est particulièrement riche en extrait quand l'essence est abondante; les racines contiennent plus d'essence que les rhizomes, tandis que les rhizomes sont plus riches en extrait.

IHBE (160), HEEGER (145) cherchent à savoir si la teneur en essence est en rapport avec certains caractères morphologiques de la plante qui servent à déterminer les diverses variétés de *Valeriana officinalis* L.; leurs résultats ne semblent pas indiquer que telle variété soit plus régulièrement riche en essence que telle autre; ils sont pourtant parvenus à sélectionner des sortes riches en essence, ce qui semble indiquer que la teneur en essence est un caractère héréditaire, lié à un gène. Selon LIPPERT (199), les Valérianes dont les tiges sont colorées par des anthocyanes ont des racines plus riches en essence.

b) *Teintures et extraits de racine fraîche ou stabilisée.*

Depuis les travaux de BOURQUELOT (49) sur les hétérosides et les enzymes qui leur correspondent, l'école française en étudie l'application dans le domaine des médicaments. Selon BOURQUELOT (51), il faut pour chaque drogue répondre à la question : la stabilisation est-elle nécessaire ? VAN DER WIELEN (335) est du même avis; d'autres auteurs ont tendance à généraliser diverses méthodes dont l'efficacité et la brutalité sont variables : PERROT et GORIS (235) soumettent la drogue pendant 5 minutes à l'action des vapeurs d'alcool sous pression ( $\frac{1}{4}$  atm.); GORIS et ARNOULD (124) emploient la vapeur d'eau à 110° pendant 5 à 10 minutes; LESUEUR (197) revient au procédé original de BOURQUELOT.

La commission de la Ph. H. V reprend l'étude du problème sous la direction de GOLAZ (122), mais la nature, les propriétés et l'action des ferments ne sont pas exactement élucidées; on cherche une méthode adaptée aux conditions des pharmacies privées pour la préparation de médicaments stabilisés à partir de drogues fraîches.

Pour la Valériane, GOLAZ propose d'abord de pressurer la racine fraîche, et de pasteuriser à 60-65° le suc additionné d'alcool; il obtient un extrait sec en évaporant sous pression réduite. SIEGFRIED (286) rejette d'abord l'idée d'un extrait sec vu la réputation de drogue aromatique de la Valériane; il propose de préparer une teinture stabilisée selon BOURQUELOT et démontre sa supériorité sur les teintures préparées suivant d'autres procédés : acidité libre plus faible, teinte plus claire, odeur plus fine, conservation meilleure; cette teinture est adoptée par la Ph. H. V; on renonce toutefois à deux détails que préconisait BOURQUELOT : 1. on ne met pas la drogue fraîche dans l'alcool bouillant; 2. on ne neutralise pas par  $\text{CaCO}_3$  les acides libérés pendant la cuisson. Ces deux points sont respectés par la Pharmacopée belge IV (239) pour son alcoolature stabilisée de Valériane.

La teinture de Valériane Ph. H. V est pourtant une préparation dont la valeur est reconnue par RUPP (263), GSTIRNER (133) et IHBE (160).

L'extrait sec de la Ph. H. V, obtenu par distillation, puis évaporation de la teinture sous pression réduite, est pratiquement privé des substances volatiles que contenaient la drogue et la teinture. A ma connaissance, cet extrait n'a retenu l'attention d'aucun auteur.

Les prescriptions des diverses pharmacopées pour l'examen

de la teinture de Valériane se réduisent à un contrôle approximatif de l'identité, à la détermination des teneurs en alcool, en résidu sec et en acides libres. La Ph. H. V est à cet égard la plus complète.

#### CHAPITRE V : Pharmacologie et emploi thérapeutique.

PLINE (243), DIOSCORIDE (86) et d'autres Anciens décrivent, sous le nom de Phu, une Valériane aromatique (Nard) et vantent ses qualités contre de nombreux maux, notamment contre les mauvais esprits.

Depuis FABIVS COLUMNA (XV s.), la Valériane est employée comme antiépileptique, antispasmodique et tonique nervin. De tout temps, la racine de Valériane est un remède populaire utilisé comme calmant, antihystérique, sédatif, cardiotonique, diurétique, fébrifuge, vermifuge, etc.

Il ne semble pas que l'on ait étudié l'action pharmacologique de la Valériane sur les animaux avant 1870. Les premières expériences sont alors presque uniquement qualitatives : GRISAR (131) constate que l'essence diminue l'excitabilité réflexe de la grenouille; il explique ainsi l'action spasmolytique, que relève aussi BINZ (38). NOTHNAGEL (220) pense que cette action peut confirmer et justifier la valeur curative de la Valériane contre l'épilepsie.

Au début de ce siècle, des essais quantitatifs encore peu précis permettent à KIONKA (173) d'observer que la Valériane a sur l'homme une action inverse suivant les doses : les doses faibles excitent les centres psychiques et le système nerveux central, élèvent la pression sanguine par constriction périphérique, stimulent le cœur; les doses fortes paralysent les centres moteurs et sensibles, avec diminution des réflexes, abaissent la pression sanguine par paralysie des vasomoteurs, dépriment le cœur. Ces résultats sont confirmés par POULSSON (246).

FÉRÉ (98), au cours d'études sur l'influence des médicaments sur les muscles au repos et après le travail (homme), obtient des résultats analogues avec l'extrait de Valériane du Codex d'une part, avec le véronal d'autre part : ses expériences mettent en évidence la phase d'excitation qui se manifeste au début de l'action des calmants à petites doses.

POUCHET (245) et ses élèves (195 bis et 229) étudient l'action du suc d'expression de la drogue fraîche; ils constatent qu'il est antispasmodique, analgésique, qu'il déprime le système nerveux central et calme le cœur (homme).

Pendant le premier quart du siècle, les auteurs allemands

doutent fort de l'action physiologique de la Valériane, dont ils ne connaissent que la drogue sèche, l'essence et les préparations qui en dérivent. D'après MEYER et GOTTLIEB (206), la Valériane n'est qu'un narcotique très faible, elle a perdu son ancien prestige; BORUTTAU (43) nie toute action narcotique sur les animaux à sang chaud, mais reconnaît qu'elle diminue l'excitabilité réflexe et renforce l'action narcotique des barbituriques; LAUDER et BRAUPTEN (195) ne reconnaissent guère à la Valériane qu'une action psychique due à son odeur; CLOETTA (75), GUBLER (135) arrivent à la même conclusion.

Peu à peu les techniques d'observation s'affinent: WOLFF (342) cite la Valériane comme type de sédatif général, parce qu'elle diminue l'excitabilité de l'écorce cérébrale et des centres réflexes, en plus de son activité par suggestion; elle agit en outre sur la circulation et le système gastro-intestinal. BIJLSMA (37) affirme que les bonnes préparations de Valériane ont une action sédatrice indépendante de la suggestion. WASICKY (325) attribue à une action sédatrice centrale la plupart des effets de la Valériane contre les troubles nerveux, l'hystérie, la dysménorrhée; cette action sédatrice centrale expliquerait aussi les effets antiémétiques, antidiurétiques, antihydrotiques. BECK (24) constate par diverses méthodes (sur des organes isolés) des actions tantôt dépressives, tantôt toniques, sur le cœur, la respiration, le péristaltisme intestinal; il observe sur la grenouille et le lapin une diminution des crampes provoquées par la strychnine — alors que CADEAC et MEUNIER (66) observaient une augmentation de ces crampes — et un renforcement de l'action des narcotiques faibles, par synergie d'après BÜRGI (62). WEGER (329) observe sur le lapin que la Valériane renforce l'action antithermique de l'antipyrine; il en déduit que la Valériane a une action paralysante sur le centre vasomoteur.

D'autres auteurs mettent en évidence l'action sédatrice centrale de la Valériane en l'opposant à celle d'excitants centraux. EICHHOLTZ et KRAUTH (94) emploient la cocaïne sur le rat, GUBERMANN (134), la caféine sur la souris, d'autres la strychnine. BAM (17) étudie l'influence de la Valériane sur les réflexes conditionnés chez le singe; l'action qu'il observe correspond à une « combinaison de bromures et de caféine ».

A la suite des succès remportés par les dosages biologiques des digitales, plusieurs auteurs se sont efforcés de mettre au point une méthode qui permette de doser l'activité pharmacologique de la Valériane. HAFFNER (139) détermine la

dose létale pour la souris; ANDREAS (4) essaie la toxicité sur le têtard; NOLLE (219) utilise l'action narcotique sur la grenouille. Ces premiers essais portent sur l'action profonde et toxique de la drogue, très différente de celle qu'on utilise en thérapeutique; il est contestable que la toxicité d'une drogue soit proportionnelle à son activité sédatrice, car l'une peut être due à un groupe de substances, l'autre à un autre groupe; différentes sortes d'une même drogue peuvent être les unes plus riches en substances toxiques, les autres plus riches en substances sédatrices. C'est pourquoi d'autres auteurs ont cherché des tests où l'action de la Valériane se révèle à des doses très inférieures aux doses toxiques: ORDINSKY (226) fait taire des grenouilles; DRUCKREY et KÖHLER (88) enregistrent l'activité spontanée de la souris, qui diminue sous l'influence de la Valériane; KOCHMANN et KUNZ (184) utilisent l'antagonisme de la Valériane et de la caféine chez le lapin, dont ils enregistrent les mouvements; EICHHOLTZ et KRAUTH (94) déterminent la dose de préparation de Valériane qui supprime les crampes provoquées par la cocaïne sur le rat; MODRAKOWSKY et MAJCHERCZYK (210) procèdent de même sur la souris; MOHR (212) fait courir des rats dans un labyrinthe imaginé par MACHT et MORA (200) et réussit à mettre en évidence une action inhibitrice de la Valériane sur l'activité de la zone corticale du cerveau (siège des réflexes conditionnés), à des doses environ 20 fois plus faibles que les doses narcotiques; RUSIECKY (264) applique la méthode de HONDELINK (157) sur les oiseaux; VON WERZ et HOMANN (332) essaient de mesurer sur l'homme l'action de substances excitantes (caféine) et l'antagonisme de sédatifs, parmi lesquels la Valériane se révèle active. Aucune de ces méthodes de dosage biologique n'a pu s'imposer; l'appréciation quantitative dépend à tel point de l'expérimentateur que les résultats diffèrent beaucoup d'un laboratoire à l'autre où la même méthode est utilisée.

L'étude de ces nombreuses tentatives permet de conclure que, malgré les grandes difficultés que comporte son appréciation quantitative, l'action de la Valériane sur les centres nerveux supérieurs est définitivement démontrée. Cette action est complexe. Les auteurs n'ont pas pu la définir qualitativement de manière satisfaisante. D'après EICHHOLTZ (93), les bonnes préparations de Valériane ont une action marquée sur l'encéphale, dont elles atténuent certaines fonctions, surtout lorsqu'elles sont fortement excitées, ceci longtemps avant de paralyser les centres inférieurs; souvent la Valériane a une

action remarquable dans les insomnies d'origine psychique et les troubles « fonctionnels » du cœur d'origine nerveuse.

Les données pharmacologiques que nous avons résumées légitiment l'étude des principes actifs de la drogue et font présumer que son activité physiologique est attribuable à plusieurs corps chimiques différents.

L'action physiologique de la Valériane a d'abord été attribuée aux substances qui lui confèrent son odeur particulière : l'acide isovalérianique et l'essence. En 1840, SOBERNHEIM (290), le premier, formule des restrictions à propos de l'action pharmacodynamique de l'essence et affirme qu'elle n'a pas les mêmes effets que la drogue ou sa teinture.

GRISAR (131) et BINZ (38) s'en tiennent néanmoins à l'étude de l'essence qu'ils trouvent spasmolytique. SIKORSKA (288) constate à nouveau que l'extrait et l'essence ont des actions différentes. Au début de ce siècle, KIONKA et LIEBRECHT (174) étudient l'action du valérianate de bornyle et de divers autres esters naturels et synthétiques. Dans leur étude du suc frais, POUCHET et ses élèves (195 bis, 229, 245) s'arrêtent à ces mêmes substances; d'après POUCHET, l'odeur d'acide isovalérianique se développe quand les esters actifs sont décomposés; l'activité physiologique serait en raison inverse de l'odeur et de la teneur en acides libres; la drogue sèche et ses préparations seraient peu actives.

CHEVALIER (71, 72), après avoir collaboré aux recherches de POUCHET, étudie l'action de substances peu stables, alcaloïdes et hétéroside isolés de la plante fraîche, mais il n'envisage pas assez le problème sous son angle quantitatif : les quantités de substances administrées correspondent à 50 ou 100 g de racine fraîche par kg d'animal; les faits observés ne suffisent pas à expliquer l'action des préparations de Valériane aux doses courantes (1 à 10 g pour 60 kg environ).

SMODLAKA (289) estime que les principes actifs sont nombreux et mal définis, mentionne des résines dans la drogue stabilisée et ramène ainsi l'attention sur les constituants autres que l'essence.

OESTLING (223) étudie des extraits à l'alcool de concentrations diverses et préfère ceux à l'alcool fort; tandis qu'ORDINSKY (226) affirme que la teinture à l'alcool dilué (70 %) a la plus grande activité; les essais d'OESTLING sur le suc d'expression de la drogue fraîche (non stabilisée) ne lui révèlent pas de différence avec les préparations de drogue sèche; d'après RICHAUD et HAZARD (258) la drogue sèche est plus

antispasmodique que le suc frais; l'acide isovalérianique est sans action, mais ses dérivés naturels et synthétiques sont actifs.

Durant le premier quart du siècle, les auteurs allemands, dont HOLSTE (155), RATH (251), GOTTLIEB (127) ne reconnaissent d'action qu'aux constituants de l'essence, esters du bornéol et dérivés de l'acide isovalérianique; ils préfèrent souvent les produits synthétiques aux préparations galéniques de Valériane; ils ne connaissent ni la drogue fraîche ni les préparations stabilisées. En 1929, NOLLE (219) démontre par ses essais quantitatifs que l'action sédative centrale dépend d'autres constituants que ceux de l'essence. WASICKY (325) admet encore que l'essence est le principe actif le plus important, mais relève les différences qualitatives et quantitatives entre les drogues fraîche et sèche; il suppose que l'isovalérianate de bornyle se trouve dans la racine sous forme d'hétéroside.

ORDINSKY (226) déclare qu'il n'y a pas de relation directe entre l'activité et les teneurs en essence et en acides volatils. BIJLSMA (37) refuse de reconnaître l'essence comme seul principe actif, mais ne peut pas préciser la nature d'autres substances actives.

Au cours de l'élaboration de la Ph. H. V, la teinture et l'extrait sec, adoptés par la sous-commission des produits galéniques (voir chapitre IV) devaient être l'objet d'études pharmacologiques et cliniques systématiques; rien de tel ne semble avoir été réalisé, et une rapide enquête que j'ai entreprise<sup>1</sup> a révélé que les pharmaciens n'ont pu obtenir des médecins que des appréciations dépourvues de précision.

En 1935, CIONGA (73) isole la méthyl- $\alpha$ -pyrryl-cétone à partir de sous-produits de la stabilisation industrielle de racine fraîche de Valériane; cette cétone, probablement identique à « l'alcaloïde volatil » de CHEVALIER (72), est connue depuis que SCHIFF (274) l'a obtenue par synthèse en 1877; RABENNO (249), puis SUPNIEWSKY, JANUZ et TASCHNER (301) en ont fait l'étude pharmacologique; qualitativement au moins, son action se rapproche beaucoup de celle des préparations de Valériane; dès lors les auteurs français considèrent la méthyl- $\alpha$ -pyrryl-cétone comme la principale substance active de la Valériane; SCHON et TONNESEN (280) ont pourtant prouvé que la drogue et ses préparations galéniques n'en contiennent pas

<sup>1</sup> Je remercie à ce propos M. le professeur Casparis et M. Freudweiler, membres de la Commission fédérale pour la Ph. H., des renseignements qu'ils m'ont aimablement communiqués.

des quantités suffisantes pour justifier cette hypothèse (voir chapitre III b).

DRUCKREY et KÖHLER (88) étudient sur la souris l'action sédative de la racine sèche; ils la décèlent à des doses 20 fois plus faibles que les doses toxiques; l'infusion aqueuse est la préparation la plus active, la teinture éthérée, la moins active; aussi ces auteurs mettent-ils en doute les affirmations des Français, la méthyl- $\alpha$ -pyrryl-cétone étant plus soluble dans les liquides organiques que dans l'eau. Pour KOCHMANN et KUNZ (184) il y a deux substances narcotiques différentes: l'une, soluble dans l'eau froide, agit sur l'encéphale; l'autre, soluble dans l'eau bouillante, agit sur le cerveau moyen; toutes deux sont solubles dans l'alcool.

Devant l'imprécision des données chimiques et la difficulté des autres méthodes de dosages, BAUER (20) et IHBE (160) se contentent de doser l'essence pour avoir un critère d'après lequel ils puissent sélectionner les Valérianes cultivées.

Au cours d'une polémique, SÜSSENGUTH (300) attribue l'activité pharmacologique de la Valériane aux camphène, pinène, bornéol, et non à l'acide isovalérianique — sans toutefois apporter d'arguments expérimentaux —; la méthyl- $\alpha$ -pyrryl-cétone a une importance reconnue par BAUER (20). Récemment, EICHHOLTZ (93) estime que le principe actif ne se trouve pas dans l'essence, mais bien dans l'extrait et, dans une moindre mesure, dans la teinture; il n'exclut pas la méthyl- $\alpha$ -pyrryl-cétone, ni les alcaloïdes de la drogue fraîche.

A Berne, FELDMANN (96) mesure la toxicité d'après HAFNER (139) et sur le cœur de grenouille isolé; il trouve que les substances toxiques passent surtout dans les extraits à l'alcool fort et à l'éther acétique. GUBERMANN (134) constate sur la souris excitée à la caféine, que le suc de racine fraîche évaporé dans le vide donne un extrait inactif, de même que l'extrait alcoolique de la racine exprimée.

L'extrait alcoolique «total»<sup>1</sup> (Ph. H. V ?) de racine fraîche diminue l'activité spontanée de la souris; cet extrait, épuisé successivement par l'éther et l'eau, donne trois fractions: les substances solubles dans l'éther sont les plus actives, celles qui sont solubles dans l'eau sont peu actives, tandis que le résidu insoluble aurait une activité intermédiaire. Récemment FREY (110) étudie des extraits obtenus en épuisant de la drogue stabilisée sèche successivement par l'éther, l'alcool 95 %

<sup>1</sup> Il s'agit d'un extrait sec, dont les principes volatils (essence) ont été éliminés au cours de la distillation sous pression réduite.

et l'eau; l'extrait aqueux a sur la souris normale ou caféinée une action sédative à partir de doses correspondant à 3,5 g de racine fraîche par kg de souris; les doses triples sont parfois léthales, l'extrait alcoolique agit le mieux à des doses qui correspondent à 20 g environ de racine fraîche par kg de souris; cette action est très faible; l'extrait éthéré est peu sédatif, rapidement toxique.

Dès 1937, plusieurs auteurs polonais ont abordé le problème et obtenu des résultats intéressants.

MAJCHERCZYK (202) constate que la drogue sèche est 4 fois moins active que la drogue fraîche, et que la « stabilisation » par les vapeurs d'alcool sous 2,5 atm. pendant 15 minutes supprime l'activité physiologique; par une stabilisation sous 1,5 atm. pendant 5 minutes, elle obtient une drogue légèrement plus active que la drogue sèche ordinaire, mais qui a perdu la moitié de l'activité de la drogue fraîche; les extraits de racine sèche sont d'autant moins actifs qu'ils sont plus riches en alcool; l'extrait de drogue fraîche à l'alcool chaud est 2 fois moins actif que la macération dans l'eau froide; celle-ci perd son activité par chauffage à 82° pendant 20 minutes; épuisé par l'alcool et l'éther, l'extrait aqueux ne perd que  $\frac{1}{6}$  à  $\frac{1}{4}$  de son activité. RUSIECKI (264) affirme que l'essence n'a qu'une action faible et lente à se manifester; après sélection de *V. officinalis* var. *latifolia*, basée sur l'activité pharmacologique, une race particulièrement active était pauvre en essence et en acides volatils, relativement aux autres races; par contre les substances volatiles solubles dans l'eau, encore indéterminées, ont une importance plus grande; leur activité est le  $\frac{1}{10}$  de celle de l'alcoolysat (teinture stabilisée ?) qui est la préparation la plus active.

BOCHWIC et RUSIECKI (40) étudient l'action des alcaloïdes qui se trouvent dans la racine fraîche, peut-être dans l'extrait alcoolique, ce qui pourrait expliquer sa différence avec les autres préparations.

---