

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
16 octobre 2008 (16.10.2008)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2008/122723 A2

(51) Classification internationale des brevets :
A61K 36/00 (2006.01) A61K 31/201 (2006.01)
A61K 31/202 (2006.01) A61P 25/06 (2006.01)

(74) Mandataire : BREDEMA; 38 avenue de l'Opéra, F-75002
Paris (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2008/000254

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AO,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG,
ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL,
IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL,
PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY,
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA,
ZM, ZW.

(22) Date de dépôt international :
27 février 2008 (27.02.2008)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0753519 27 février 2007 (27.02.2007) FR

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasienn (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL,
NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
PERSEE MEDICA [FR/FR]; Route de Fontenay,
F-78870 Bailly (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : ANTON,
Jean-Christophe [FR/FR]; 18, rue Kuhn, F-67000 Stras-
bourg (FR). MARIN, Denis [FR/FR]; 11, Avenue de
la Châtaigneraie, F-78870 Bailly (FR). SONIE, Serge
[FR/FR]; 70 Chemin du Mont Bouis, F-14600 La-Riv-
ière-Saint-Sauveur (FR).

Publiée :

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée
dès réception de ce rapport



WO 2008/122723 A2

(54) Title: USE OF POLY-UNSATURATED FATTY ACIDS AND FLAVONOIDS AS ACTIVE INGREDIENTS IN A COMPOSITION FOR PREVENTING AND/OR TREATING MIGRAINES

(54) Titre : UTILISATION D'ACIDES GRAS POLYINSATURÉS ET DE FLAVONOÏDES EN TANT QU'AGENTS ACTIFS DANS UNE COMPOSITION POUR LA PREVENTION ET/OU LE TRAITEMENT DES MIGRAINES

(57) Abstract: The invention relates to the use of poly-unsaturated fatty acids and flavonoids as active ingredients for a simultaneous, sequential or separate use, in the preparation of a composition for preventing and/or treating headaches.

(57) Abrégé : L'invention se rapporte à l'utilisation d'acides gras polyinsaturés et de flavonoïdes en tant qu'agents actifs pour une utilisation simultanée, séquentielle ou séparée pour la préparation d'une composition destinée à la prévention et/ou au traitement des céphalées.

UTILISATION D'ACIDES GRAS POLYINSATURES ET DE FLAVONOÏDES EN TANT QU'AGENTS ACTIFS DANS UNE COMPOSITION POUR LA PREVENTION ET/OU LE TRAITEMENT DES MIGRAINES.

5 La présente invention concerne le domaine du traitement et de la prévention des migraines. Plus particulièrement, l'invention vise à offrir une composition capable de s'opposer efficacement aux migraines et aux troubles occasionnés par celle-ci. La composition selon
10 l'invention comprend une combinaison originale d'actifs naturels qui favorisent la synthèse de mélatonine à partir de ses précurseurs et augmentent sa biodisponibilité en agissant sur son métabolisme. L'action combinée de ces différents actifs favorise la restauration des taux
15 physiologiques de mélatonine afin d'espacer les crises de migraine et de diminuer leur intensité.

La migraine est un terme populaire largement employé pour désigner un mal de tête, une douleur au front ou dans
20 la nuque. Au niveau médical, la migraine est une céphalée chronique avec intervalles libres et une douleur proxystique récidivante.

La céphalée n'est pas une maladie mais un symptôme ayant de nombreuses causes. Ce symptôme est généralement
25 bénin (comme la migraine) et rarement inquiétant. En premier lieu, il est important de bien identifier les causes de la céphalée de façon à mettre en place le traitement approprié.

Les céphalées surviennent lorsque les structures de
30 la tête (et parfois du cou) sensibles à la douleur sont perturbées par un dysfonctionnement ou une maladie. Il faut souligner que les tissus cérébraux ne sont pas sensibles à la douleur. Cependant, les enveloppes du cerveau (les méninges), les vaisseaux sanguins qui les irriguent, les
35 enveloppes crâniennes (le cuir chevelu, les muscles, les nerfs et les vaisseaux sanguins), les yeux, les sinus, les

dents et les articulations de la mâchoire sont tous sensibles à la douleur.

Le tableau 1 ci-dessous rapporte les structures anatomiques, stimulus et type de céphalée.

5

Tableau 1

Structure	Stimulus	Type de céphalée
Muscles du cuir chevelu et de cou Nerfs du cuir chevelu	Contraction idiopathique Blessure traumatique	Céphalées de type tensionnel (post-traumatiques, douleurs à la tête localisées à l'endroit de la blessure)
Articulations et ligaments du cou	Blessure traumatique	Céphalées consécutives à un "coup de fouet cervical"
Vaisseaux sanguins du cuir chevelu	Dilatation idiopathique	Migraines
Vaisseaux sanguins intracrâniens	Dilatation idiopathique, substance chimique ou trauma induisant une dilatation, déplacement et étirement	Migraines, céphalées consécutives à l'exposition à une substance toxique, migraine post traumatique, tumeur cérébrale, hématome
Enveloppe du cerveau (méninges)	Infection, inflammation par voie sanguine	Méningite, saignements dans les tissus cérébraux
Sinus paranasaux	Infection, inflammation	Céphalées d'origine sinusale
Articulations et muscles de la mâchoire	Trauma, arthrose	Syndrome de Costen

Il est recommandé d'utiliser les critères diagnostiques établis en 1988 par l'International Headache

Society (IHS) sur la base d'un consensus d'experts. L'I.S.H. a classifié les céphalées et précisé les principaux critères diagnostiques propres à chaque entité nosologique. Le tableau 2 ci-dessous indique les 5 classifications IHS des céphalées.

Tableau 2

Classification IHS	Classification IHS simplifiée	Classification modifiée
Migraine Céphalées dites de tension Algies vasculaires de la face (Cluster headache) et Hémicrânie paroxystique chronique Céphalées diverses non lésionnelles Céphalées associées à un traumatisme crânien Céphalées associées à des affections vasculaires Céphalées associées à une perturbation intracrânienne non vasculaire Céphalées toxiques, iatrogènes ou de sevrage Céphalées associées à des infections non céphaliques Céphalées associées à des perturbations métaboliques Céphalées ou algies faciales associées à des perturbations du crâne, du cou, des yeux, des oreilles, du nez, des dents, de la bouche ou autres structures faciales ou crâniennes Névralgies crâniennes, douleurs mononévritiques et douleurs de désafférentation Céphalées inclassables.	Migraine avec et sans aura Maux de tête en salve (Horton) Maux de tête de type tensionnel Maux de tête ou douleur faciale associés avec une pathologie du crâne, du cou ou autres structures faciales ou crâniennes Névralgies crâniennes	Céphalée d'origine vasculaire (migraine) Céphalée d'origine psychologique Céphalée d'origine médicamenteuse Céphalée d'origine cervicale Céphalée mixte en salve (Horton)

La publication de la classification et des critères diagnostiques des céphalées établie par l'I.H.S. a permis de se référer à des critères homogènes reconnus par la communauté scientifique internationale. Les travaux publiés depuis cette date, en se référant à cette classification respectent ainsi une homogénéité permettant de réaliser des

études de type méta-analyse. Plusieurs méta-analyses récentes montrent la remarquable stabilité des taux de prévalence retrouvés dans les différentes études utilisant ces critères, quels que soient par ailleurs les moyens d'enquête mis en œuvre.

La migraine est la plus fréquente des céphalées.

Une étude récente a été réalisée sur un échantillon de 4.204 sujets représentatifs de la population française. Les sujets avaient un âge supérieur à 16 ans et ont été soumis, par des enquêteurs spécialisés ayant eu une information préalable sur la migraine, à un questionnaire diagnostique permettant d'identifier les principales caractéristiques de leurs maux de tête. Celles-ci ont été traitées selon un algorithme diagnostique basé sur les critères de l'I.H.S. et permettant un diagnostic automatisé de migraine.

Les principaux résultats de cette enquête épidémiologique montrent que le taux de prévalence de la migraine en France est de 12,1 %, ce taux variant bien entendu en fonction du sexe et de l'âge. Il est de 6,1 % chez les hommes et de 17,6 % chez les femmes, avec un ratio femmes/hommes de 3,84. Les variations de prévalence en fonction de l'âge se font parallèlement dans les deux sexes, la prévalence maximale se situant entre 30 et 39 ans (voir Figure). La distribution du taux de prévalence n'est pas significativement différente selon les régions.

La prévalence de la migraine selon la profession varie considérablement même après standardisation. Les taux les plus faibles sont rencontrés chez les ouvriers non qualifiés tandis que la prévalence la plus forte est trouvée chez les instituteurs et les infirmières.

La physiopathologie des migraines et céphalées demeure mal comprise. Une controverse ancienne oppose la théorie dite vasculaire à celle dite neurogène.

Certaines modifications physiologiques sont en faveur de la théorie vasculaire. Ainsi, la modification de calibre des artères au cours de la crise (vasoconstriction lors de l'aura, vasodilatation lors de la céphalée), la pulsatilité de la céphalée et l'effet bénéfique de substances vasoconstrictrices plaident en faveur de cette théorie.

Les résultats des techniques sophistiquées d'étude du fonctionnement cérébral (tomodensitométrie par émission de positrons), qui révèlent des anomalies de l'activité neuronale au cours de la crise de migraine, dont les modifications artérielles ne seraient que la conséquence sont en faveur de la théorie neurogène. L'importance de plus en plus grande accordée au système trigémino-vasculaire, mettant en jeu le ganglion de Gasser (contenant le corps cellulaire des fibres du nerf trijumeau), suggère que la dépolarisation sous l'influence de stimuli divers provoquerait une libération de neuropeptides vasoactifs responsables de la vasodilatation méningée et d'une hyperexcitabilité neurogène du tronc cérébral (nausées).

Les facteurs favorisants et déclenchants d'une céphalée et d'une crise de migraine sont souvent identifiés par le patient lui-même avant qu'il ne consulte:

- contrariété, situation de stress, ou à l'inverse situation de détente brutale (migraine de week-end)

- facteurs hormonaux: règles (au maximum, migraine cataméniale), contraception orale

- facteurs alimentaires: chocolat, alcool (vin blanc)

- facteurs sensoriels: lumière clignotante, décor rayé d'une pièce, bruits, odeurs

D'autres sont moins connus du grand public :

- conditions de vie

- sommeil trop prolongé

- hypoglycémie de la mi-journée (saut d'un repas)

- des facteurs climatiques ont été incriminés

Le rôle du médecin est de sensibiliser son patient à la possibilité de tels facteurs, pour le rendre attentif lors des crises suivantes. L'éradication de ces facteurs est plus ou moins facile, notamment s'il s'agit de situations liées au travail.

Le traitement repose sur 3 principes. Le premier, obligatoire, est l'éradication des facteurs déclenchants des crises. Le second est le traitement médicamenteux de la céphalée. Enfin, le troisième est un traitement de fond à visée prophylactique qu'il faudra discuter au cas par cas avec le patient.

Le traitement médicamenteux des céphalées est avant tout un traitement de la douleur.

La prise des traitements médicamenteux ne doit se faire qu'au moment de la crise, et ceci le plus précocement possible. Le traitement pourra associer un anti-douleur à un anti-émétique en cas de nausées ou vomissements violents. Deux types de médicaments sont utilisés: les antalgiques non spécifiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens d'une part, les médicaments spécifiques d'autre part.

Certains patients, une fois rassurés sur l'origine migraineuse de leurs céphalées, ne désirent pas recevoir les traitements médicamenteux usuels, en raison des risques d'effets secondaires.

L'indication d'un traitement de fond dépend de la fréquence des crises (rarement prescrit à moins de 2 crises par mois) et de la demande du patient (retentissement social et professionnel d'une crise). De nombreux produits ont fait l'objet d'une évaluation de leurs propriétés préventives des céphalées et migraines.

Le tableau 3 ci-dessous rapporte les principaux médicaments du traitement des céphalées et migraines.

Tableau 3

Antalgiques et anti-inflammatoires	Aspirine (500mg à 2 g) éventuellement associée à du métopropramide, paracétamol (1 à 2 g) éventuellement associé au dextropropoxyphène et les AINS (naproxène, ibuprofène ...)
Dérivés de l'ergot de seigle	Jusqu'à ces dernières années, seule classe disponible. Risque d'ergotisme en cas de surdosage (vasoconstriction sévère pouvant mener à la gangrène).
Triptans	Leur apport au cours de la décennie passée a été d'une importance considérable. Classe médicamenteuse caractérisée par un effet agoniste spécifique et puissant sur les récepteurs sérotoninergiques 5HT ₁ , avec action vasculaire (vasoconstriction) et probablement neurogène.
Traitements de fond	B-bloquants, certains AINS, valproate de sodium, certains anti-dépresseurs...

L'automédication est très fréquente. Au cours des crises de migraine, 91% des sujets utilisent des antalgiques, et le plus souvent, dans 94% des cas, des antalgiques non spécifiques. Seuls 3% des patients ont recours à des anti-migraineux spécifiques.

La très large utilisation en automédication d'antalgiques non spécifiques seuls ou associés a deux conséquences évidentes. En premier lieu un recours relativement fréquent à la visite à domicile d'un médecin pour soigner la crise. En second lieu, un risque de surconsommation médicamenteuse, les patients associant d'eux-mêmes souvent plus de trois spécialités.

Les nombreux effets secondaires liés à la surconsommation de médicaments et les risques

d'interactions médicamenteuses entre les différentes spécialités imposent de rechercher et privilégier un traitement non médicamenteux. Ce traitement pourra ainsi être associé ou non au traitement usuel, afin de renforcer son efficacité ou d'associer une approche pharmacologique complémentaire.

Les enquêtes épidémiologiques montrent que le taux de prévalence de la migraine en France est de 12,1 %, ce taux variant bien entendu en fonction du sexe et de l'âge. La migraine est perçue comme une pathologie invalidante, les traitements actuels sont peu satisfaisants et les patients ont souvent recours à l'automédication.

Il existe donc un besoin majeur pour un traitement efficace et simple d'emploi et n'induisant pas ou peu d'effets secondaires.

Ce but est atteint selon l'invention grâce à une composition de complémentation nutritionnelle ou pharmaceutique destinée à la prévention et/ou au traitement des migraines comprenant à titre d'agents actifs des acides gras polyinsaturés et des flavonoïdes. L'utilisation de ces deux agents actif peut être simultanée, séquentielle ou séparée.

Les acides polyinsaturés et les flavonoïdes selon l'utilisation de l'invention peuvent être identiques ou différents.

Leur combinaison est remarquable en ce qu'elle exerce une action physiologique aux différents stades de la voie métabolique de synthèse et de dégradation de la mélatonine. Elle favorise la synthèse de mélatonine à partir de ses précurseurs et augmente sa biodisponibilité en agissant sur son métabolisme. Ainsi, l'utilisation selon l'invention offre une composition qui participe au rééquilibrage des concentrations physiologiques en mélatonine.

Il semble que la mélatonine pourrait jouer un rôle dans la physiopathologie des migraines selon plusieurs mécanismes.

La mélatonine possède des propriétés anti-
5 inflammatoires. Grâce à ses propriétés de destruction des radicaux libres toxiques, la mélatonine est ainsi capable de protéger les organes des dommages créés par ces substances. Les radicaux libres, les dérivés réactifs de l'oxygène et les dérivés nitrés formant un complexe avec la
10 mélatonine sont les suivants: le radical hydroxyle ($\cdot\text{OH}$), l'anion peroxonitrique (ONO^{2-}), l'acide hypochlorique (HOCl) parmi d'autres. La mélatonine prévient également la translocation du facteur NF-kappa B vers le noyau des cellules et sa liaison avec l'ADN, réduisant ainsi la
15 synthèse d'une grande variété de cytokines pro-inflammatoires, d'interleukines et de $\text{TNF-}\alpha$. Enfin, la mélatonine inhibe la production de molécules d'adhésion responsables de l'adhésion des leucocytes aux cellules endothéliales, atténuant la migration trans-endothéliale et
20 l'œdème.

La mélatonine inhibe l'activité de la nitrique oxyde synthase et joue également un rôle dans la stabilisation membranaire. L'inhibition de la libération de dopamine par la mélatonine a été démontrée dans certaines aires
25 spécifiques du système nerveux central chez les mammifères (hypothalamus, hippocampe, rétine, medulla...).

Enfin, il a été montré que la mélatonine joue également un rôle sur le système cardio-vasculaire, en potentialisant les effets vasoconstricteurs de la
30 noradrénaline.

On a suspecté aussi la mélatonine de jouer un rôle dans la genèse des algies vasculaires de la face, principalement parce que la mélatonine est un marqueur sensible des rythmes endogènes, qui sont altérés lors de ce
35 type de migraines.

La mélatonine est une neurohormone synthétisée pendant la période nocturne à partir de la sérotonine dans la glande pinéale ou épiphyse. La sérotonine, synthétisée dans les pinéalocytes, est acétylée par l'arylalkylamine-
 5 N-acétyltransférase (AA-NAT) pour donner la N-acétylsérotonine. Cette dernière est ensuite méthylée par l'hydroxyindole-O-méthyltransférase (HIOMT) pour donner la mélatonine. Ces deux enzymes, toutes deux spécifiques de cette voie de synthèse, présentent des profils d'activité
 10 différents.

Chez l'homme, la mélatonine est produite à des concentrations relativement faibles. Dans le sang, ces concentrations varient entre 10 et 100 picog/ml. Les niveaux de mélatonine sont les plus élevés pendant le jeune
 15 âge, et commencent à décroître à partir de la puberté jusqu'à la sénescence. Dans des études récentes sur des patients atteints de cancer et d'épilepsie, de la mélatonine a été administrée à des concentrations de l'ordre de 3 mg/jour, produisant une élévation de la
 20 concentration plasmatique de l'ordre de 1 à 10 picog/ml. D'autres études, utilisant des quantités beaucoup plus importantes telles que 80 mg ont montré une élévation de la concentration plasmatique de 100 ng/ml 1 heure après l'ingestion. La tableau 4 ci-dessous rapporte les
 25 concentrations physiologiques et pharmacologiques de la mélatonine chez l'humain (en picog/ml).

Tableau 4

	Conditions physiologiques	5 mg mélatonine	10 mg mélatonine	80 mg mélatonine
Matin	4,4 (plasma)	24.000 (plasma)	90.400 (plasma)	130.000 (plasma)
Soir	861 (plasma)	80.200 (CSF)	/	/

Les sites principaux de dégradation de la mélatonine sont le foie (la majorité de la mélatonine étant hydrolysée
 30 à ce niveau) et les reins. La mélatonine subit une

hydroxylation en 6, suivie par l'addition d'un groupe sulfate (sous l'influence du cytochrome hépatique CYP1A2) ou d'un groupe glucuronide. Les deux métabolites (6-hydroxymélatonine sulfate et 6-hydroxymélatonine glucuronide) sont ensuite excrétés dans les urines. De faibles quantités de mélatonine sont dégradées dans le cerveau.

Plusieurs voies d'approches sont possibles pour un apport en mélatonine et peuvent être regroupées autour de trois axes : apporter ou favoriser la production de précurseurs de la mélatonine, apporter directement de la mélatonine ou favoriser sa production, diminuer la dégradation de la mélatonine.

Le tryptophane semble être constitué une voie d'approche intéressante en raison de son positionnement en amont dans la cascade conduisant à la synthèse de mélatonine. Le rôle du tryptophane sur la régulation de la synthèse de mélatonine est indirect, étant le précurseur du 5-hydroxytryptophane et donc de la sérotonine. La sérotonine, présente au niveau du cerveau, des plaquettes sanguines et de l'appareil gastro-intestinal, permet la régulation de l'humeur, du comportement et du cycle du sommeil. Le tryptophane et le 5-hydroxytryptophane seraient par conséquent capables d'apporter des effets similaires aux antidépresseurs. L'objectif physiologique est donc d'augmenter les concentrations de tryptophane, afin d'influer sur la synthèse 5-hydroxytryptophane, de sérotonine et ainsi de mélatonine.

La sérotonine est un des précurseurs de la mélatonine. Renforcer les concentrations en sérotonine au niveau du système nerveux central pourrait induire une augmentation de la synthèse de mélatonine. Plusieurs expériences vont dans ce sens. Ainsi, il paraît impossible d'obtenir chez le chat, l'apparition du sommeil lent profond en l'absence de sérotonine. Cette présence est donc

une condition nécessaire et préalable à l'apparition du sommeil lent. Elle agit en inhibant les circuits de l'activation corticale et il semble exister un système intrahypothalamique, sérotonino-dépendant, participant à la
5 régulation du cycle veille-sommeil, lié à la concentration plasmatique de mélatonine.

L'enzyme AA-NAT pourrait être activée afin d'augmenter la concentration de N-acétylsérotinine, précurseur direct de la mélatonine. Cette voie d'approche
10 serait intéressante à plusieurs titres. Premièrement, l'activation enzymatique qui interviendrait serait spécifique de la synthèse de mélatonine. En second lieu, l'intervention aurait lieu sur un niveau physiologique proche de la cible (mélatonine), avec des risques moindres
15 d'interférences sur d'autres voies métaboliques du système nerveux central.

Les acides gras polyinsaturés de la composition de l'invention sont de préférence les acides alpha-linolénique
20 [$C_{18} : 3n-3$] et linoléique [$C_{18} : 2n-6$]. Avantageusement, les acides alpha-linolénique et linoléique de la composition sont présents sous la forme d'une ou plusieurs huiles végétales, comme les huiles de chanvre et de soja.

25 Les acides gras polyinsaturés et plus particulièrement les acides α -linoléique et linoléique vont augmenter la synthèse de sérotonine au niveau cérébral et améliorer sa biodisponibilité en provoquant une libération de cette même substance au niveau des
30 plaquettes. Parallèlement, l'acide linoléique, en augmentant les concentrations d'AMP cyclique, va stimuler les deux enzymes AA-NAT (responsable de la conversion de la sérotonine en N-acétyl-sérotinine) et HIOMT (responsable de la conversion de la N-acétyl sérotonine en mélatonine).
35 Ainsi, les acides gras polyinsaturés contenus dans la composition selon l'utilisation de l'invention pourraient

favoriser l'augmentation des concentrations en mélatonine en influant sur la disponibilité du précurseur (sérotonine) et sa métabolisation en mélatonine (stimulation des enzymes responsables de la conversion). Les principales propriétés physiologiques des acides gras polyinsaturés contenus dans ML1 seront exposées ultérieurement, et notamment les propriétés relatives à l'insertion de ces substances dans les membranes des cellules neuronales afin de faciliter la conduction nerveuse et la synthèse des principaux neuromédiateurs.

Les acides gras polyinsaturés (AGPI) comporte plusieurs liaisons doubles et sont appelés acides gras essentiels, car contrairement aux autres acides gras, le corps n'est pas en mesure de les synthétiser. L'acide linoléique (Ω -6) et l'acide α -linoléique (Ω -3) appartiennent à cette troisième catégorie. Lorsqu'ils sont ingérés, les acides gras sont transformés au niveau du foie en acides gras à longues chaînes, lesquels sont précurseurs des substances biologiques (prostaglandines par exemple).

Au cours de recherches et travaux sur les AGPI, l'intérêt s'est porté très tôt sur des combinaisons spécifiques d'AG correspondant au profil lipidique des terminaisons nerveuses et structures histologiques du cortex. C'est ainsi, qu'en collaboration avec la Boston University (USA), des chercheurs de l'Université de Bar Ilan (Israël) ont mis au point après plusieurs expérimentations chez l'animal, un ratio spécifique d'acides linoléique et linoléique. Ce ratio est conforme à la composition en acides gras des structures cérébrales du cortex. Ce ratio, dénommé SR-3 par les équipes de recherche a fait l'objet d'une étude clinique chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer.

Selon certains travaux, l'apport en SR-3 modifierait la composition lipidique et la fluidité des membranes

neuronales. En effet, le cholestérol étant un facteur limitant la fluidité membranaire, certains acides gras en réduisant les concentrations plasmatiques de cholestérol pourraient rétablir cette fluidité.

5

L'acide α -linoléique est le précurseur de l'acide docosahexaénoïque (DHA), acide largement présent au niveau de la rétine et des structures cérébrales. Des déficits de fonctionnement du système nerveux central ont été
10 directement corrélé avec une carence en acide α -linoléique, produisant une déficience de cette substance aux niveaux de la rétine et du cerveau. En particulier, le DHA est connu pour jouer un rôle important dans le fonctionnement de la rétine (aux niveaux des membranes des
15 photorécepteurs) et est trouvé en abondance dans les membranes des cellules associées avec les fonctions synaptiques. Une forte carence en DHA à la naissance induit de profondes modifications pathologiques des fonctions de photoréception et corticales du système oculaire. Or ces
20 fonctions sont liées avec la synthèse de mélatonine. Une supplémentation en acide α -linoléique pourrait ainsi augmenter les concentrations en DHA, rétablir les fonctions physiologiques de la rétine et rééquilibrer la synthèse de mélatonine.

25

L'administration d'un ratio (1:4) d'acides linoléique et linoléique favoriserait certaines fonctions physiologiques en relation avec la synthèse de mélatonine et pourrait notamment:

30

- Augmenter le nombre de récepteurs à la sérotonine, l'affinité de ces récepteurs et surtout la libération de sérotonine induisant une augmentation des concentrations en N-acétylsérotonine (précurseur de la mélatonine)

35

- Augmenter la synthèse de DHA pour améliorer les fonctions de photoréception du système oculaire (liées à l'horloge biologique) induisant une amélioration de

l'alternance des cycles veille - sommeil et restauration de la synthèse de mélatonine.

Les flavonoïdes de la composition de l'invention sont
5 ceux contenus dans un extrait d'*Humulus lupulus* (houblon). Ils ont des propriétés d'inhibition du cytochrome CYP1A2, responsable de la métabolisation de la mélatonine. L'inhibition de l'enzyme assurant la dégradation de la
10 mélatonine en son métabolite inactif va dans le sens d'un renforcement de l'activité de l'hormone par la simple augmentation de sa concentration et de sa biodisponibilité pour ses récepteurs. D'autres substances présentes dans l'extrait telles que l'humulone et la lupulone ont aussi des propriétés sédatives chez l'homme.

15

Le Houblon est une plante vivace à racines fortes, rameuses, drageonnantes. Les tiges peuvent être longues de plusieurs mètres. Peu anguleuses, elles sont rudes, sarmenteuses et volubiles, couvertes de poils courts et
20 crochus. Les feuilles ciselées sont munies de stipules pétiolées, à trois ou cinq lobes ovales, dentés, vert foncé, rudes dessus, munies de glandes résineuses dessous. Les fleurs, verdâtres, unisexuées, sont visibles en août. Les fleurs les mâles sont disposées en grappes à l'aisselle
25 des feuilles, les fleurs femelles sont réunies par paires à l'aisselle des bractées foliacées. Le fruit, entouré du calice, renferme une graine.

Les extraits de houblon sont de puissants inhibiteurs
30 du CYP1A2. A ce titre, ils pourraient participer au maintien de concentrations élevées de mélatonine, puisque le CYP1A2 est le principal cytochrome responsable de la dégradation de la mélatonine. Les substances responsables de cet effet seraient des composés de type flavonoïdes,
35 composés par ailleurs largement connus pour moduler plusieurs systèmes biologiques.

Des études épidémiologiques ont montré que la consommation régulière de flavonoïdes dans l'alimentation était associée à une diminution du risque de plusieurs cancers (i). Une des hypothèses mentionnées pour expliquer ce fait est que les flavonoïdes pourraient exercer leurs effets "anti-cancéreux" grâce à l'inhibition des cytochromes P450, réduisant ainsi l'activation des substrats pro-carcinogènes en substances carcinogènes. Des études *in vivo* et *in vitro* ont montré que les flavonoïdes étaient capables de stimuler ou d'inhiber l'activité des systèmes des cytochromes P450 (ii).

L'amine hétérocyclique 2-amino-3-méthylimidazo[4,5-f]quinoline (IQ) est une substance pro-carcinogène présente dans l'alimentation et qui requière une activation métabolique par le CYP1A2 pour se transformer en substance carcinogène. L'objectif d'une étude (iii) était de montrer si certains flavonoïdes, tels que des prenylflavonoïdes présents dans des extraits de houblon étaient capables d'inhiber l'activation métabolique d'IQ par le CYP1A2. Le CYP1A2 active fortement IQ comme cela a été démontré dans le test Ames Salmonella. L'étude montre que les trois prenylflavonoïdes présents dans des extraits de houblon (prenylchalcone xanthohumol, prenylflavanones 8-prenylnaringenin et isoxanthohumol) inhibent fortement l'activation de IQ par le CYP1A2 dans le test Ames Salmonella. Selon les auteurs, afin d'atteindre une concentration plasmatique d'environ $1\mu\text{M}$ ou 0.354 mg/l) qui pourrait inhiber l'activation de IQ *in vivo*, c'est-à-dire inhiber le cytochrome CYP1A2, une personne de poids moyen (70 Kg) devrait ingérer au moins 10.6 mg de prenylflavonoïdes par jour. Ceci correspondrait à la consommation journalière de 2.6 litres de bière et les auteurs recommandent une supplémentation par des extraits de poudre de cônes de houblon.

Selon l'utilisation de l'invention, la composition est préparée en incorporant un extrait sec de cônes de houblon (inflorescences femelles d'*Humulus lupulus*) à des huiles végétales riches en acides gras polyinsaturés. Ainsi, la quantité d'extrait et d'huile dans la composition est telle qu'elle permet un apport journalier de :

- *Humulus lupulus* (extrait sec de poudre de cônes de houblon) : 20 à 1000 mg et de préférence de l'ordre de 100 mg ;

- Huile(s) végétale(s) riche(s) en acides gras polyinsaturés (huile de chanvre et de soja) : 400 à 3000 mg et de préférence de l'ordre de 866 mg, ce qui correspond à :

. environ 300 à 2600 mg et de préférence de l'ordre de 540 mg d'acide linoléique,

. environ 60 à 600 mg et de préférence de l'ordre de 160 mg d'acide alpha-linolénique.

Cet apport journalier peut être réalisé à l'aide de deux prises d'une composition selon l'invention.

À titre d'exemple préféré, une composition selon l'invention comprend de :

- 10 à 500 mg et de préférence de l'ordre de 50 mg d'extrait *Humulus lupulus*, et

- 200 à 1500 mg et de préférence 433 mg d'huile(s) végétale(s) riche(s) en acides gras polyinsaturés (huile de chanvre et de soja), ce qui correspond à :

. environ 150 à 1300 mg et de préférence de l'ordre de 370 mg d'acide linoléique,

. environ 30 à 300 mg et de préférence de l'ordre de 80 mg d'acide alpha-linolénique.

La composition de l'invention peut comprendre en outre une ou plusieurs autres substances susceptibles de compléter ou potentialiser l'action des actifs ci-dessus. On peut citer par exemple :

- la piperine et la piperidine, ou encore les extraits de végétaux les contenant,

- des actifs connus dans les dérèglements de l'horloge biologique comme la mélatonine, la N-acétyl
5 sérotonine, la sérotonine, le tryptophane,

- des actifs permettant de stimuler l'arylalkylamine-N-acétyltransférase (AA-NAT) et l'hydroxyindole-O-méthyltransférase (HIOMT) pour donner de la mélatonine,

10 - des actifs sédatifs, comme par exemple la valériane,

- des actifs anti-dépresseurs et hypnotiques, calmants ou relaxants,

- des vitamines et minéraux,

15 - des actifs toniques pour combattre la fatigue de la journée, comme par exemple le ginseng,

- des actifs pour renforcer le système immunitaire affaibli par les dérèglements de l'horloge biologique ...,

20 - des excipients adaptés aux formes galéniques diverses sous lesquelles peuvent se présenter les compositions de l'invention et favorisant par exemple la biodisponibilité des actifs ou augmentant leur efficacité.

Les compositions de l'invention peuvent se présenter sous tout type de formes solides (comprimé, gélule, capsule
25 molle, cachet, sachet, poudre, granulé, etc.) et liquide (solution, sirop, gouttes, émulsion, etc.).

Exemple de préparation d'une composition selon l'invention.

30

Une composition selon l'invention est préparée en incorporant un extrait sec de cônes de houblon (inflorescences femelles d'*Humulus lupulus*) à des huiles végétales riches en acides gras polyinsaturés. Ainsi, la
35 quantité d'extrait et d'huile dans la composition est telle qu'elle permet un apport journalier de :

- *Humulus lupulus* (extrait sec de poudre de cônes de houblon) : 100 mg ;

- Huiles végétales de chanvre et de soja (riches en acides gras polyinsaturés) : 866 mg.

REVENDICATIONS

1) Utilisation d'acides gras polyinsaturés et de flavonoïdes en tant qu'agents actifs pour une utilisation
5 simultanée, séquentielle ou séparée pour la préparation d'une composition de complémentation nutritionnelle ou pharmaceutique destinée à la prévention et/ou au traitement des migraines.

10 2) Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que les acides gras polyinsaturés sont les acides alpha-linolénique [$C_{18} : 3n-3$] et linoléique [$C_{18} : 2n-6$].

15 3) Utilisation selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que les acides alpha-linolénique et linoléique sont présents dans la composition sous la forme d'huiles végétales riches en acides gras polyinsaturés, comme l'huile de chanvre et l'huile de soja.

20 4) Utilisation selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que les flavonoïdes se présente sous la forme d'un extrait de *Humulus lupulus*.

25 5) Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que la quantité d'extrait et d'huile dans la composition est telle qu'elle permet un apport journalier de :

30 - *Humulus lupulus* (extrait sec de poudre de cônes de houblon) : 20 à 1000 mg et de préférence de l'ordre de 100 mg ;

- Huile(s) végétale(s) riche(s) en acides gras polyinsaturés (huile de chanvre et de soja) : 400 à 3000 mg et de préférence de l'ordre de 866 mg, ce qui correspond à :

35 . environ 300 à 2600 mg et de préférence de l'ordre de 540 mg d'acide linoléique,

. environ 60 à 600 mg et de préférence de l'ordre de 160 mg d'acide alpha-linolénique.

6) Utilisation selon l'une quelconque des
5 revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend :

- 10 à 500 mg et de préférence de l'ordre de 50 mg d'extrait *Humulus lupulus*, et

10 - 200 à 1500 mg et de préférence 433 mg d'huile(s) végétale(s) riche(s) en acides gras polyinsaturés (huile de chanvre et de soja), ce qui correspond à :

. environ 150 à 1300 mg et de préférence de l'ordre de 370 mg d'acide linoléique,

15 . environ 30 à 300 mg et de préférence de l'ordre de 80 mg d'acide alpha-linolénique.