

**MELANGE D'EXTRAITS DE PLANTES POUR SON UTILISATION DANS LA PREVENTION ET/OU
LE TRAITEMENT DES MALADIES CHRONIQUES INFLAMMATOIRES DE L'INTESTIN**

DOMAINE TECHNIQUE

La présente invention se rapporte à un mélange de plusieurs extraits de plantes pour son utilisation comme médicament ou produit de nutrition dans la prévention et/ou le traitement des maladies chroniques inflammatoires de l'intestin (MICI).

ART ANTERIEUR

- 5 Les MICI, comme la maladie de Crohn ou la rectocolite hémorragique, sont des affections caractérisées par une inflammation de la paroi d'une partie du tube digestif liée à une hyperactivité du système immunitaire digestif. Les symptômes sont généralement caractérisés par des douleurs abdominales chroniques, de la diarrhée et une perte de poids. Ces maladies évoluent par poussées inflammatoires de durée et de fréquence extrêmement
10 variables selon les patients. Ces poussées alternent avec des phases de rémission.

- La prise en charge clinique permet la plupart du temps un contrôle durable de la maladie et une qualité de vie satisfaisante en dehors des poussées, mais il n'existe pas de traitement curatif. De plus, on sait que les traitements actuels ont des effets secondaires sur la densité osseuse, le gain de poids et même exacerbent la maladie intestinale (*Asl Baakhtari S,*
15 *McCombie A, Ten Bokkel Huinink S, Irving P, Siegel CA, Mulder R, et al. Observational Study of Perspectives of Inflammatory Bowel Disease Patients Concerning the Use of Corticosteroids. Dig Dis. 2018;36(1):33-9. Epub 2017/09/04. doi: 10.1159/000478772. PubMed PMID: 28866661 ; Waljee AK, Wiitala WL, Govani S, Stidham R, Saini S, Hou J, et al. Corticosteroid Use and Complications in a US Inflammatory Bowel Disease Cohort. PLoS One.*
20 *2016;11(6):e0158017. Epub 2016/06/24. doi: 10.1371/journal.pone.0158017. PubMed PMID: 27336296; PubMed Central PMCID: PMC4918923).*

Le développement des MICI est lié à plusieurs facteurs (génétiques et environnementaux) mais son étiologie n'est pas complètement élucidée. Selon la pathologie considérée,

l'étendue et la localisation de l'inflammation du tube digestif peuvent différer. Cette inflammation va conduire à une modification du temps de transit et à la perturbation de la fonction d'absorption intestinale de l'eau et des nutriments. En conséquence, la diarrhée représente l'un des symptômes les plus fréquents chez les patients atteints de MICI, qui peut
5 notamment s'accompagner d'une présence de sang dans les selles lorsque des ulcérations sont présentes. De plus, la malabsorption intestinale est souvent à l'origine d'une perte de poids chez les patients atteints. Si les mécanismes physiopathologiques conduisant à ces perturbations physiologiques ne sont pas précisément connus, ils font l'objet de nombreuses recherches notamment sur des modèles animaux reconnus pour mimer cette
10 symptomatologie. En exemple, des souris traitées avec du Sodium Dextran Sulfate (DSS) développent une inflammation intestinale accompagnée d'une élévation du score d'activité de la maladie (Disease Activity Score, DAI) prenant en compte l'évaluation de 3 symptômes majeurs retrouvés dans la pathologie humaine que sont la perte de poids, la consistance des fèces et le saignement, rendant ces modèles particulièrement intéressants pour
15 l'identification de nouvelles pistes thérapeutiques (*Randhawa PK, Singh K, Singh N, Jaggi AS. A review on chemical-induced inflammatory bowel disease models in rodents. Korean J Physiol Pharmacol. 2014 Aug;18(4):279-88. doi: 10.4196/kjpp.2014.18.4.279. Epub 2014 Aug 13. PubMed PMID: 25177159*).

EXPOSE DE L'INVENTION

20 L'objectif de l'invention est de proposer un produit capable d'agir sur ces symptômes et présentant une efficacité plus importante que les médicaments de référence dans la prévention et/ou le traitement des MICI.

Pour y répondre, l'invention vise l'utilisation d'une composition comprenant un mélange de plusieurs extraits de végétaux.

25 En particulier l'invention a pour objet une composition comprenant au moins :

- un extrait de Chrysanthellum, et
- un extrait d'artichaut, et
- un extrait de myrtillier, et
- un extrait d'au moins une matière première végétale comprenant de l'oleuropéine,

- et éventuellement de la pipérine synthétique et/ou un extrait d'au moins une matière première végétale comprenant de la pipérine pour une utilisation comme médicament ou produit de nutrition dans la prévention et/ou le traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin chez l'être humain ou l'animal, notamment de la maladie de Crohn et/ou de la rectocolite hémorragique.

Une telle composition est connue pour ses effets sur le métabolisme glucidique et/ou lipidique, mais de façon surprenante, selon l'invention, elle est capable de diminuer fortement l'index d'activité de la maladie de personnes ou d'animaux souffrant de MICI. Elle peut par conséquent constituer un médicament efficace pour la prévention et/ou le traitement des MICI.

L'invention est à présent décrite en détails.

DESCRIPTION DETAILLEE DE L'INVENTION

Définitions

Par « analogues » (à un composé) au sens de la présente invention on entend tous composés ayant une structure chimique similaire à un autre composé, mais différent de celui-ci par un certain composant. Il peut différer de un ou plusieurs atomes, groupes fonctionnels, sous-structures, qui sont remplacés par d'autres atomes, groupes fonctionnels ou sous-structures.

Par « extrait d'une plante « X » » au sens de l'invention, on entend un ensemble de molécules obtenu à partir d'une seule plante « X » par tout procédé adapté. On peut en particulier citer les extraits aqueux (obtenus à l'aide d'un solvant aqueux), alcooliques (obtenus à l'aide d'un solvant alcoolique) ou utilisant un solvant organique, ou à l'aide d'un corps gras naturel ou un mélange de corps gras naturels, notamment une huile végétale ou un mélange d'huiles végétales.

Par « mélange » au sens de l'invention on entend l'association de substances (extraits et/ou molécules) sous forme solide, liquide ou gazeuse qui peuvent interagir ou non chimiquement. Le mélange d'extraits selon l'invention est obtenu par tout procédé connu de l'Homme du métier. Il peut être obtenu par simple mélange des constituants.

Par « plante » ou « matière première végétale » au sens de l'invention, on entend la plante entière ou la partie de plante, incluant les cultures de cellules, n'ayant pas encore subi de traitement spécifique et destinée à entrer dans la fabrication d'une préparation de plante.

Par « produit de nutrition », on entend tous les produits ayant un effet nutritionnel et/ou physiologique, cela comprend notamment, les compléments alimentaires, les aliments, les produits diététiques, etc. Ces produits sont en particulier administrables par voie orale, gastrique ou veineuse.

Par « produit de santé », on entend tous les produits ayant un effet bénéfique pour la santé, en prévention ou en traitement, que cet effet soit physiologique ou pharmacologique, notamment les médicaments, les produits pharmaceutiques. Ces produits sont en particulier administrables par voie orale, gastrique, veineuse ou cutanée.

Par « solvant aqueux » au sens de l'invention, on entend tout solvant constitué totalement ou pour part d'eau. On peut citer ainsi l'eau elle-même, les solvants hydro-alcooliques en toute proportion ou encore les solvants constitués d'eau et d'un composé comme la glycérine ou le propylène glycol en toute proportion. Parmi les solvants alcooliques on peut citer notamment l'éthanol.

Compositions

En particulier l'invention a pour objet une composition comprenant au moins :

- un extrait de Chrysanthellum, et
 - un extrait d'artichaut, et
 - un extrait de myrtillier, et
 - un extrait d'au moins une matière première végétale comprenant de l'oleuropéine, et
 - éventuellement de la pipérine synthétique et/ou un extrait d'au moins une matière première végétale comprenant de la pipérine
- pour une utilisation comme médicament ou produit de nutrition dans la prévention et/ou le traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin chez l'être humain ou l'animal.

Dans la présente demande, le singulier ou le pluriel seront indifféremment utilisés pour désigner les compositions utiles selon l'invention.

La composition utile selon l'invention comprend donc un mélange de molécules comprenant plusieurs extraits de matières premières végétales, dont :

- 5 - au moins un extrait de *Chrysanthellum*, préférentiellement un extrait de *Chrysanthellum indicum*, et
 - au moins un extrait d'artichaut, préférentiellement un extrait choisi parmi les extraits de *Cynara cardunculus* et les extraits de *Cyanara scolymus*, et leurs mélanges, encore plus préférentiellement un extrait de *Cynara scolymus*, et
 - 10 - au moins un extrait de myrtillier, préférentiellement un extrait de *Vaccinium*, notamment un extrait choisi parmi les extraits de *Vaccinium Myrtillus*, les extraits de *Vaccinium Angustifolium*, les extraits de *Vaccinium Corymbosum*, les extraits de *Vaccinium Ashei Reade*, et leurs mélanges, encore plus préférentiellement un extrait de *Vaccinium Myrtillus*, et
 - un extrait d'au moins une matière première végétale comprenant de l'oleuropéine,
 - 15 préférentiellement un extrait choisi parmi les extraits d'Olivier (*Olea europeae*), les extraits de troène (*Ligustrum*), les extraits d'Arganier, et leurs mélanges, encore plus préférentiellement un extrait d'*Olea europeae*, et
 - préférentiellement également de la pipérine synthétique et/ou un extrait d'au moins une matière première végétale comprenant de la pipérine, préférentiellement un extrait choisi
 - 20 parmi les extraits de *Piper*, les extraits de *Chalciporus piperatus*, et leurs mélanges.
- Les extraits de plantes peuvent être obtenus par tout procédé adapté, par exemple par un procédé comprenant les étapes suivantes :
- extraction solide / liquide
 - séparation / pressage
 - 25 - filtration
 - évaporation
 - séchage
 - éventuellement incorporation d'additifs
 - homogénéisation
 - 30 - conditionnement

L'extrait de *Chrysanthellum indicum* est de façon préférée un extrait de plante entière ou des parties aériennes. Il peut s'agir en particulier d'un extrait hydroalcoolique ou aqueux ou CO₂ subcritique ou H₂O subcritique ou associé à un traitement thermique réalisé par chauffage classique ou sous fréquence micro-ondes ou sous ultrasons. Le ratio plante / extrait est
5 préférentiellement compris entre 1/1 à 100/1, en particulier entre 1/1 et 25/1.

La composition selon l'invention, lorsqu'elle est destinée à l'Homme, comprend préférentiellement une quantité d'extrait de *Chrysanthellum indicum* permettant l'administration d'au moins 0,00001g, en particulier entre 0,00001g et 0,60g, d'extrait de *Chrysanthellum indicum* par kg de poids corporel de la personne à laquelle la composition est
10 administrée et par jour.

De façon préférée, l'extrait de *Chrysanthellum indicum* comprend au moins une molécule choisie parmi l'apigénine-7-O-glucuronide, la chrysanthelline A, la chrysanthelline B, l'acide caféique, la lutéoline, la maritimétine, l'ériodictyol, l'isookanine, l'apigénine, la lutéoline-7-O-glucoside, la maritiméine, la maréine, l'ériodictyol-7-O-glucoside, la flavomaréine,
15 l'apigénine-8-C- α -L-arabinoside-6-C- β -D-glucoside (shaftoside), l'apigénine-6,8-C-di- β -D-glucopyranoside (vicénine-2), ou leurs analogues. Préférentiellement l'extrait comprend au moins l'apigénine-7-O-glucuronide. On peut citer également par exemple les analogues de l'apigénine-7-O-glucuronide comme l'apigénine-7-apioglucoside, l'apigénine-8-C-glucoside (vitexine), l'apigénine-6-C-glucoside (isovitexine), l'apigénine-7-O-néohespéridoside,
20 l'apigénine-7-glucoside, l'apigénine-7-apioglucoside.

L'extrait de *Cynara cardunculus* ou de *Cyanara scolymus*, est de façon préférée un extrait de feuilles ou de racines. Il peut s'agir en particulier d'un extrait hydroalcoolique ou aqueux ou CO₂ subcritique ou H₂O subcritique ou associé à un traitement thermique réalisé par chauffage classique ou sous fréquence micro-ondes ou sous ultrasons. Le ratio plante / extrait est
25 préférentiellement compris entre 1/1 à 100/1, en particulier entre 1/1 et 30/1.

La composition selon l'invention, lorsqu'elle est destinée à l'Homme, comprend préférentiellement une quantité d'extrait de *Cynara cardunculus* ou de *Cyanara scolymus* permettant l'administration d'au moins 0,00001g, en particulier entre 0,00001g et 0,60g,

d'extrait de *Cynara cardunculus* ou de *Cyanara scolymus* par kg de poids corporel de la personne à laquelle la composition est administrée et par jour.

De façon préférée, l'extrait de *Cynara cardunculus* ou de *Cyanara scolymus* comprend au moins une molécule choisie parmi un acide dicaféoylquinique, un acide sulfo-
5 monocaféoylquinique, la lutéoline, la lutéoline-7-O-glucoside, la lutéoline-7-O-glucuronide, l'apigenine-7-O-glucoside, la cynaropicrine, ou leurs analogues. Préférentiellement, l'extrait comprend au moins un acide dicaféoylquinique.

L'extrait de *Vaccinium* est préférentiellement un extrait de fruits ou de feuilles. Il peut s'agir en particulier d'un extrait hydroalcoolique ou aqueux ou CO₂ subcritique ou H₂O subcritique
10 ou associé à un traitement thermique réalisé par chauffage classique ou sous fréquence micro-ondes ou sous ultrasons. Le ratio plante / extrait est préférentiellement compris entre 1/1 à 200/1, en particulier entre 1/1 et 60/1.

La composition selon l'invention, lorsqu'elle est destinée à l'Homme, comprend préférentiellement une quantité d'extrait de *Vaccinium* permettant l'administration d'au
15 moins 0,00001g, en particulier entre 0,00001g et 0,60g, d'extrait de *Vaccinium* par kg de poids corporel de la personne à laquelle la composition est administrée et par jour.

De façon préférée, l'extrait de *Vaccinium* comprend au moins une molécule choisie parmi un acide monocaféoylquinique, la delphinidine-3-galactoside, la delphinidine-3-glucoside, la cyanidine-3-galactoside, la delphinidine-3-arabinoside, la cyanidine-3-glucoside, la
20 petunidine-3-galactoside, la cyanidine-3-arabinoside, la petunidine-3-glucoside, la péonidine-3-galactoside, la petunidine-3-arabinoside, la péonidine-3-glucoside, la malvidine-3-galactoside, la malvidine-3-glucoside, la malvidine-3-arabinoside, ou leurs analogues. Préférentiellement, l'extrait comprend au moins un acide monocaféoylquinique.

La composition selon l'invention, lorsqu'elle est destinée à l'Homme, comprend
25 préférentiellement une quantité de pipérine permettant l'administration d'au moins 0,001mg, en particulier entre 0,001mg et 166 mg, de pipérine par kg de poids corporel de la personne à laquelle la composition est administrée et par jour. Si la pipérine est contenue dans un extrait de *Piper*, le mélange de la composition selon l'invention comprend ledit

extrait. L'extrait de *Piper* est préférentiellement un extrait de *Piper nigrum*, de *Piper aduncum* et/ou de *Piper longum*.

L'extrait de *Piper* est de façon préférée un extrait de fruits ou de feuilles. Il peut s'agir en particulier d'un extrait hydroalcoolique ou aqueux ou CO₂ subcritique ou H₂O subcritique ou
5 associé à un traitement thermique réalisé par chauffage classique ou sous fréquence micro-ondes ou sous ultrasons. Le ratio plante / extrait est préférentiellement compris entre 1/1 et 10000/1, en particulier entre 1/1 et 200/1.

L'extrait comprend préférentiellement au moins 1% de pipérine en poids par rapport au poids total de l'extrait.

10 Si l'oleuropéine est contenu dans un extrait d'*Olea europaea*, ledit extrait est préférentiellement un extrait de feuilles ou de fruits. Il peut s'agir en particulier d'un extrait hydroalcoolique ou aqueux ou CO₂ subcritique ou H₂O subcritique ou associé à un traitement thermique réalisé par chauffage classique ou sous fréquence micro-ondes ou sous ultrasons. Le ratio plante / extrait est préférentiellement compris entre 1/1 à 200/1, en particulier entre
15 1/1 et 60/1.

La composition selon l'invention, lorsqu'elle est destinée à l'Homme, comprend préférentiellement une quantité d'extrait d'*Olea europaea* permettant l'administration d'au moins 0,00001g, en particulier entre 0,00001g et 0,60g, d'extrait d'*Olea europaea* par kg de poids corporel de la personne à laquelle la composition est administrée et par jour.

20 De façon préférée, l'extrait d'*Olea europaea* comprend au moins une molécule en l'hydroxytyrosol ou un analogue, en plus de l'oleuropéine.

De façon préférée, la composition selon l'invention comprend au moins les molécules suivantes (ces molécules étant comprises dans le ou les extraits constituant la composition selon l'invention) :

25 - au moins une molécule choisie parmi l'apigénine-7-O-glucuronide, la chrysanthelline A, la chrysanthelline B, l'acide caféique, la lutéoline, la maritimétine, l'ériodictyol, l'isookanine, l'apigénine, la lutéoline-7-O-glucoside, la maritiméine, la maréine, l'ériodictyol-7-O-glucoside, la flavomaréine, l'apigénine-8-C- α -L-arabinoside-6-C- β -D-glucoside (shaftoside), l'apigénine-

6,8-C-di- β -D-glucopyranoside (vicénine-2), ou leurs analogues, préférentiellement l'apigénine-7-O-glucuronide, et

- au moins une molécule choisie parmi un acide dicaféoylquinique, un acide sulfo-monocaféoylquinique, la lutéoline, la lutéoline-7-O-glucoside, la lutéoline-7-O-glucuronide, l'apigénine-7-O-glucoside, la cynaropicrine, ou leurs analogues, préférentiellement un acide dicaféoylquinique, et
- au moins une molécule choisie parmi un acide monocaféoylquinique, la delphinidine-3-galactoside, la delphinidine-3-glucoside, la cyanidine-3-galactoside, la delphinidine-3-arabinoside, la cyanidine-3-glucoside, la petunidine-3-galactoside, la cyanidine-3-arabinoside, la petunidine-3-glucoside, la péonidine-3-galactoside, la petunidine-3-arabinoside, la péonidine-3-glucoside, la malvidine-3-galactoside, la malvidine-3-glucoside, la malvidine-3-arabinoside, ou leurs analogues, préférentiellement au moins un acide monocaféoylquinique, et
- de l'oleuropéine, et
- éventuellement préférentiellement également du verbascoside et/ou de la luteolin-7-o-glucuronide, et
- éventuellement de la pipérine.

Selon une variante particulièrement adaptée, le mélange d'extraits comprend au moins un acide dicaféoylquinique, du verbascoside, l'apigénine-7-O-glucuronide, de la luteolin-7-o-glucuronide, un acide monocaféoylquinique, l'oleuropéine et éventuellement de la pipérine.

A titre alternatif et équivalent une ou plusieurs ou la totalité des molécules de l'extrait unique peuvent être remplacées par des molécules de synthèse ou naturelles provenant d'autres plantes.

Les compositions selon l'invention sous leurs différentes variantes, peuvent être exclusivement constituées des éléments décrits (extraits de plantes), qui constituent ensemble un principe actif, ou bien peuvent comprendre également au moins un élément supplémentaire (produits, molécules, extraits, principes actifs, excipients, etc) ajouté en plus des extraits de plantes, ledit élément supplémentaire pouvant être choisi parmi :

- les vitamines suivantes : B1, B2, B3, B5, B6, B8, B9, B12 C, A, D, E, K1 et K2 ;

- les composés suivants : acide obeticholique, acide corosolique, acides gras polyinsaturés de la famille des oméga 6 et/ou oméga 3, acide orotique, acide pangamique, acide para-amino-benzoïque, amygdaline, bêta-glucanes, carnitine, diméthylglycine, imeglimine, isoflavones, L-arginine, oxytocine, pectine, pyridoxamine, resvératrol, viniférine, L-citrulline ;
- 5 - les oligo-éléments et minéraux suivants : arsenic, bore, calcium, cuivre, fer, fluor, iode, lithium, manganèse, magnésium, molybdène, nickel, phosphore, sélénium, vanadium, zinc ;
- les microconstituants à caractère non indispensable suivants : acide linolénique conjugué, acide lipoïque, caroténoïdes, carnitine, choline, coenzyme Q10, phytostérols, polyphénols de la famille des tannins et des lignanes, taurine ;
- 10 - des pré-biotiques par exemple des fructo-oligosaccharides, des inulines, des galacto-oligosaccharides, des pectines, des bêta-glucanes, et des xylooligosaccharides ;
- des probiotiques par exemple des *Lactobacillus*, *Bifidobacteria*, *Akkermansia*, *Clostridium*, *Escherichia*, *Faecalibacteria*, *Bacteroides*, *Eubacteria* ;
- les anti-inflammatoires, les corticoïdes (par exemple budésonide, betaméthasone,
- 15 prednisolone, et des autres dérivés de la corticostérone), les dérivés aminosalicylés ;
- des anticorps monoclonaux, par exemple infliximab, adalimumab, védolizumab ; des dérivés aminosalicylés, par exemple mésalazine ;
- des levures, par exemple de la levure de riz rouge (*Monascus purpureus*) ;
- des champignons, par exemple le maïtaké ;
- 20 - les produits dérivés d'insectes compatibles avec le secteur alimentaire et pharmaceutique ;
- la marijuana et le haschisch ;
- des agents d'enrobage, par exemple l'hypromellose, la cellulose microcristalline, l'acide stéarique, du talc, du sucre, de la gomme laque, du povidone, de la cire d'abeille ;
- des arômes, par exemple d'arôme naturel de myrtille ou d'arôme naturel de fraise ;
- 25 - des acidifiants comme l'acide malique ;
- des antiagglomérants, par exemple le dioxyde de silicium ou le stéarate de magnésium ;
- des épaississants comme la gomme de xanthane, la silice colloïdale, les mono et diglycérides d'acides gras ;
- des stabilisants comme le phosphate de calcium ;
- 30 - des émulsifiants comme la lécithine de soja ;
- des agents de charge comme l'amidon de maïs ;

- des excipients, par exemple de la cellulose microcristalline, du stéarate de magnésium ou du phosphate dicalcique.

Les compositions selon l'invention peuvent également comprendre un ou plusieurs extraits d'au moins une des matières premières végétales suivantes et/ou une ou plusieurs molécules

- 5 contenues dans au moins une des matières végétales suivantes : *Abelmoschus esculentus*,
Abies Alba, *Abies balsamea*, *Abies sibirica*, *Acacia nilotica*, *Acacia senegal*, *Achillea*
millefolium, *Achyranthes bidentata*, *Acmella oleracea*, *Actaea racemosa*, *Actinidia chinensis*,
Actinidia deliciosa, *Adansonia digitata*, *Adiantum capillus-veneris*, *Aesculus hippocastanum*,
Aframomum melegueta, *Agathosma betulina*, *Agathosma crenulata*, *Agathosma serratifolia*,
10 *Agrimonia eupatoria*, *Ajuga reptans*, *Albizia julibrissin*, *Alchemilla vulgaris*, *Alliaria petiolata*,
Allium ampeloprasum, *Allium cepa*, *Allium sativum*, *Allium schoenoprasum*, *Allium ursinum*,
Alnus glutinosa, *Aloe ferox*, *Aloe vera*, *Aloysia citriodora*, *Alpinia galanga*, *Alpinia hainanensis*,
Alpinia officinarum, *Alpinia oxyphylla*, *Althaea officinalis*, *Ammi visnaga*, *Amorphophallus*
konjac, *Ananas comosus*, *Andographis paniculata*, *Anemarrhena asphodeloides*, *Anethum*
15 *graveolens*, *Angelica archangelica*, *Angelica dahurica*, *Angelica pubescens*, *Angelica sinensis*,
Antennaria dioica, *Anthriscus cerefolium*, *Anthyllis vulneraria*, *Aphanizomenon flos-aquae*
Ralfs, *Apium graveolens*, *Arachis hypogaea*, *Aralia elata*, *Arctium lappa*, *Arctium minus*,
Argania spinosa, *Armorica rustanica*, *Artemisia dracunculus*, *Artemesia vulgaris*, *Ascophyllum*
nodosum, *Aspalathus linearis*, *Asparagus officinalis*, *Astragalus membranaceus*, *Atractylodes*
20 *lancea*, *Atractylodes macrocephala*, *Auracaria columnaris*, *Avena sativa*, *Ayahuasca*,
Baccharis genistelloides, *Bacopa monnieri*, *Ballota nigra*, *Bambusa bambos*, *Bellis perennis*,
Berberis vulgaris, *Beta vulgaris*, *Betula alleghaniensis*, *Betula pendula*, *Betula pubescens*, *Bixa*
orellana, *Borago officinalis*, *Boswellia serrata*, *Brassica napus*, *Brassica nigra*, *Brassica*
oleracea, *Brassica rapa*, *Bupleurum chinense*, *Calendula officinalis*, *Calluna vulgaris*, *Camellia*
25 *sinsensis*, *Capsella bursa-pastoris*, *Capsicum annuum*, *Carex arenaria*, *Carica papaya*, *Carlina*
acaulis, *Carphephorus odoratissimus*, *Carpinus betulus*, *Carthamus tinctorius*, *Carum carvi*,
Cassia fistula, *Castanea sativa*, *Centaurea centaurium*, *Centaurea cyanus*, *Centaureum*
erythraea, *Centella asiatica*, *Cerasus vulgaris*, *Ceratonia siliqua*, *Chaenomelum nobile*,
Chlorella vulgaris, *Chondrus crispus*, *Chrysanthellum indicum*, *Cichorium intybus*, *Cinchona*
30 *officinalis*, *cinchona pubescens*, *Cinnamomum camphora*, *Cinnamomum cassia*, *Cinnamomum*
verum, *Cistanche salsa*, *Cistus incanus*, *Citrus aurantium*, *Citrus limon*, *Citrus maxima*, *Citrus*

medica, Citrus myrtifolia, Citrus reticulata blanco, Citrus sinsensis, Citrus paradisi, Clinopodium vulgare, Cnicus benedictus, Cochlearia officinalis, Cocos nucifera, Codonopsis pilosula, Coffea canephora, Coix lacryma-jobi var. mayyuen Stapf, Cola acuminata, Cola ballayi cornu, Cola nitida, Combretum micranthum, Commiphora mukul, Conyza canadensis,

5 *Coriandrum sativum, Cornus officinalis, Corylus avellana, Corymbia citriodora, Crataegus laevigata, Craetegus monogyna, Crithmum maritimum, Crocus sativus, Cucumis melo, Cucurbita pepo, Cuminum cyminum, Cupressus sempervirens, Cuscuta chinensis, Cyamopsis tetragonoloba, Cyathula officinalis, Cyclanthera pedata, Cydonia oblonga, Cymbopogon martini, Cymbopogon nardus, Cymbopogon winterianus, Cynara cardunculus, Cyperus*

10 *rotundus, Daucus carota, Dendranthema grandiflorum, Desmodium adscendens, Dimocarpus longan, Dioscorea oppositifolia, Dioscorea villosa, Diospyros kaki Thunb., Dunaliella salina, Echinacea augustifolia, Echinacea pallida, Echinacea purpurea, Elaeagnus rhamnoides, Alettaria cardamomum, Eleutherococcus senticosus, Elymus repens, Epiobium augustifolium, Epilobium parviflorum, Equisetum arvense, Erica cinerea, Erica tetralix, Eriobotrya japonica,*

15 *Eriodictyon californicum, Erodium cicutarium, Eryngium campestre, Eschscholzia californica, Eucalyptus dives Schauer, Eucalyptus globulus, Eucalyptus radiata, Eucalyptus smithii F. Muell, Eucommia ulmoides, Eugenia uniflora, Eugenia jambolana, Euphrasia stricta D. Wolff, Euterpe oleracea, Fagopyrum esculentum Moench, Follopia japonica, Ferula assa-foetida, Ficus carica, Filipendula ulmaria, Foeniculum vulgare Mill., Forsythia suspensa, Fragaria dodonei Ard.,*

20 *Frangula purshiana Cooper, Fraxinus excelsior, Fraxinus ortus, Fucus serratus, Fucus vesiculosus, Fumaria officinalis, Galeopsis segetum Neck., Galium odotarium, Galium verum, Gardenia jasminoides J. Ellis, Gastrodia elata Blume, Gelidium corneum J.V. Lamouroux, Gentiana lutea, Geranium robertianum, Geum urbanum, Ginkgo biloba, Glycine max, Glycyrrhiza glabra, Glycyrrhiza uralensis, Gracilaria gracilis, Grindelia camporum Greene,*

25 *Grindelia robusta Nutt., Grindelia squarrosa Dunal, Gymnema sylvestris, Haematococcus pluvialis, Hamamemis virginiana, Harpagophytum procumbens, Harpagophytum zeyheri Decne., Hedeoma pluegioides Pers., Helianthus annuus, Helienthus tuberosus, Helichrysum arenarium, Helichrysum stoechas, Herniara glabra, Hibiscus sabdariffa, Hieracium pilosella, Himanthalia elongata, Hordeum vulgare, Houttuynia cordata Thunb., Huperzia serrata,*

30 *Hyssopus officinalis, Ilex paraguariensis A. St.-Hill, Illicium verum, Impatiens balsamina, Inula britannica, Inula helenium, Jasminum grandiflorum, Jasminum officinale, Juniperus communis, Justicia adhatoda, Kavalama urens, Krameria lappacea, Lagerstroemia speciosa, Laminaria*

digitata, *Laminaria hyperborea*, *Lamium album*, *Larix decidua*, *Larix occidentalis*, *Laurus nobilis*, *Lavandula augustifolia*, *Lavandula latifolia*, *Ledum palustre*, *Leonurus cardiaca*, *Lepidium meyenii* Walp., *Lepidium sativum*, *Lespedeza capitata*, *Levisticum officinale*, *Lindera aggregata*, *Linus usitatissimum*, *Liquidambar styraciflua*, *Lotus corniculatus*, *Lycium chinense*,
5 *Lycium barbarum*, *Lycopersicon esculentum*, *Lycopodium clavatum*, *Lycopus europaeus*, *Lythrum salicaria*, *Macadamia ternifolia* F. muell, *Macrocystis pyrifera*, *Magnolia officinalis*, *Malpighia glabra*, *Malus pumila*, *Malus domestica*, *Malus sylvestris*, *Malva sylvestris*, *Mangifera indica*, *Maranta arundinacea*, *Marrubium vulgare*, *Marsdenia cundurango*, *Marsdenia sylvestris*, *Mastocarpus stellatus*, *Matricaria chamomilla*, *Medicago sativa*,
10 *Melaleuca alternifolia*, *Melaleuca cajuputi* Powell, *Melaleuca leucadendra*, *Melaleuca quinquenrvia*, *Melaleuca viridiflora*, *Melilotus altissimus* Thuill., *Melilotus officinalis*, *Mentha arvensis*, *Mentha x piperita*, *Menyanthes trifoliata*, *Mesembryanthemum crystallinum*, *Monarda didyma*, *Morinda citrifolia*, *Morinda officinalis*, *Morus alba*, *Morus nigra*, *Murraya koenigii*, *Musa x paradisiaca*, *Myrciaria dubia*, *Myristica fragrans* Houtt., *Myroxylon*
15 *balsamum*, *Myrtus communis*, *Nardostachys jatamansi*, *Nasturtium officinale* R. Br., *Nelumbo nucifera* Gaertn., *Nepeta cataria*, *Nepeta tenuifolia* Benth., *Nigella sativa*, *Ocimum basilicum*, *Oenothera biennis*, *Ononis spinosa*, *ophiopogon japonicus*, *Opuntia ficus-indica*, *Origanum compactum* Benth., *Origanum majorana*, *Origanum vulgare*, *Orthosiphon aristatus*, *Oryza sativa*, *Paeonia lactiflora*, *Paeonia x suffruticosa* Andrews, *Palmaria palmata*, *Panax ginseng*,
20 *Panax quinquefolius*, *Panicum miliacium*, *Papaver rhoeas*, *Parietaria officinalis*, *Passiflora edulis* Sims, *Pastinaca sativa*, *Paullinia cupana* Kunth, *Pelargonium graveolens*, *Perilla frutescens*, *Persea americana*, *Persicaria bistorta*, *Persicaria maculosa* Gray, *Petroselinum crispum*, *Peucedanum ostruthium*, *Peumus boldus* Molina, *Phaseolus vulgaris*, *Phellodendron amurense*, *Photinia melancarpa*, *Phyllanthus emblica*, *Physalis alkekengi*, *Phymatolithon*
25 *calcareum*, *Picea abies*, *Pimenta dioca*, *Pimenta racemosa*, *Pimpinella anisum*, *Pimpinella major*, *Pimpinella saxifraga*, *Pinus mugo* Turra, *Pinus pinaster* Aiton, *Pinus sylvestris*, *Pistacia lentiscus*, *Plantago arenaria*, *Plantago lanceolata*, *Plantago major*, *Plantago ovata*, *Platycodon grandiflorus*, *Plectranthus barbatus* Andrews, *Pogostemon cablin*, *Polygala senega*, *Polygala sibirica*, *Polygala tenuifolia* Willd., *Polygonum aviculare*, *Populus nigra*,
30 *Populus tremula*, *Populus tremuloides*, *Porphyra umbilicalis*, *Portulaca oleracea*, *Potentilla erecta*, *Primula veris*, *Prunella vulgaris*, *Prunus africana*, *Prunus armeniaca*, *Ribes nigrum*, *Ribes uva-crispa*, *Rosa canina*, *Rosa gallica*, *Rosa moschata*, *Rosa rubiginosa*, *Rosmarinus*

officinalis, *Rubus caesius*, *Rubus fruticosus*, *Rubus idaeus*, *Rumex acetosa*, *Rumex acetosella*,
Rumex crispus, *Rumex patienta*, *Ruscus aculeatus*, *Sachcharina japonica*, *Saccharina latissima*,
Salix alba, *Salix fragilis*, *Salix pentandra*, *Salix purpurea*, *Salvia officinalis* L., *Salvia officinalis*
subsp. lavandulifolia Gams, *Salvia sclarea*, *Sambucus nigra*, *Sanguisorba officinalis*, *Sanicula*
5 *elata* Buch.-Ham. Ex D. Don, *Santalum album*, *Santolina chamaecyparissus*, *Saposhnikovia*
divaricata, *Sargassum fusiforme*, *Satureja hortensis*, *Satureja montana*, *Saussurea costus*,
Scrophularia ningpoensis Helmsl., *Scutellaria baicalensis* Georgi, *Secale cereale*, *Sedum acre*,
Sedum roseum, *Senna alexandrina* Mill., *Senna obusifolia*, *Smilax cordifolia* Humb. & Bonpl.,
Smilax glabra Roxb., *Smilax officinalis* Kunth, *Smilax purhampuy* Ruiz, *Smilax purhampuy* Ruiz,
10 *Smilax regelli* Killip et C.V. Morton, *Smilax vanillidora* Apt, *Solanum melongena*, *Solanum*
tuberosum, *Solidago virgaurea*, *Sorbus aucuparia*, *Spatholobus suberectus* Dunn., *Spinacia*
oleracea, *Spirulina major* Kützing, *Spirulina maxima* Geitler, *Spirulina platensis* Geitler,
Stavhys officinalis, *Stemmacantha carthamoides* Dittrich, *Stypholobium japonicum*, *Syzgium*
aromaticum, *Tagetes erecta*, *Tamarindus indica*, *Tanacetum parthemium*, *Terminalia chebula*
15 *Retz.*, *Theobroma cacao*, *Thymus saturejoides* Coss., *Thymus serpyllum*, *Thymus vulgaris*,
Thymus zygis, *Tilia cordata* Mill., *Tilia platyphyllos* Scop., *Tilia tomentosa* Moench, *Tilia*
euopaea, *Tribulus terrestris*, *Trichosanthes kirilowii* Maxim., *Trifolium arvense*, *Trifolium*
campestre Schreb., *Trifolium pratense*, *Trifolium repens*, *Trigonella caerulea*, *Trigonella*
foenum-graecum, *Tricicum aestivum*, *Tricicum durum* Desf., *Tricicum spelta* L., *Tricicum*
20 *turgidum*, *Tropaeolum majus*, *Turnera diffusa* Willd., *Ulmus glabra* Huds., *Ulmus glabra* Huds.,
Ulmus pumila, *Ulmus rubra* Muhl., *Ulva lactuca*, *Uncaria gambir* Roxb., *Uncaria rhynchophylla*
Miq., *Uncaria tomentosa* DC., *Undaria pinnatifida* Suringar, *Urtica dioca*, *Urtica urens*,
Vaccinium macrocarpon, *Vaccinium oxycoccos*, *Vaccinium vitis-idae*, *Valeriana jatamansi*
Jones, *Valeriana officinalis*, *Vanilla planifolia* Jacks, *Verbascum densiflorum* Bertol.,
25 *Verbascum thapsus*, *Verbena officinalis*, *Veronica officinalis*, *Viburnum opulus*, *Vigna*
angularis Ohwi & H. Ohashi, *Vinca major*, *Vinca minor*, *Viola palustris*, *Viola tricolor*, *Vitex*
agnus-castus, *Vitex trifolia*, *Vitis vinifera*, *Zea mays*, *Zingiber officinale* Roscoe, *Ziziphus jujuba*
Mill.

Utilisations

Les compositions selon l'invention sont destinées à être administrées à l'Homme ou l'animal par tout moyen d'administration, préférentiellement par voie orale. Elles peuvent se présenter sous forme de poudre, de gel, d'émulsion, ou sous forme liquide, et en particulier sous forme de comprimés, capsules, gélules, sticks, sachets, ampoules, compte-gouttes ou sous forme injectable.

Les compositions selon l'invention peuvent être utilisées comme produits de nutrition ou produits de santé en particulier comme médicament.

Lorsqu'elles sont utilisées chez une personne ou un animal atteint de MICI, elles conduisent à une réduction du score d'activité de la maladie prenant en compte 3 composantes majeures de la symptomatologie observée chez l'Homme : la perte de poids, le saignement et la texture des fèces.

Cet effet permet ainsi à la composition selon l'invention d'être utilisée dans la prévention et/ou le traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin chez l'être humain ou l'animal, en particulier dans la prévention et/ou le traitement des douleurs abdominales chroniques et/ou de la diarrhée et/ou de la perte de poids des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. La composition selon l'invention peut notamment être utilisée dans la prévention et/ou le traitement de la maladie de Crohn et/ou de la rectocolite hémorragique.

L'invention est à présent illustrée par des exemples d'extraits et de compositions, ainsi que par des résultats d'essais démontrant l'efficacité des compositions selon l'invention, ces exemples et essais n'étant pas limitatifs.

EXEMPLES

Exemple 1 : exemple d'extrait sec de *Chrysanthellum indicum* pour intégrer dans une composition selon l'invention

On soumet les parties aériennes de la plante, fraîche ou sèche, à un broyage mécanique jusqu'à obtention d'une poudre grossière. Cette poudre est ensuite soumise à une étape de

macération pendant 10 à 24 heures à température ambiante dans un mélange 70/10 eau / éthanol, puis on fait subir à l'ensemble obtenu une lixiviation en continu à 50°C dans un percolateur avec un mélange 70/10 eau / éthanol, le rapport plante / extrait étant de 3/1. L'extrait obtenu est ensuite soumis à des lavages liquide / liquide à l'aide d'un solvant
5 organique non polaire comme le di- ou le tri-chlorométhane. Après concentration par évaporation à basse pression à 35°C, on obtient un liquide qui, lyophilisé pendant 24 heures, donne une poudre beige soluble dans un mélange eau / alcool. Cette poudre (extrait sec) peut être utilisée directement ou bien mélangée dans un solvant approprié avant utilisation.

10 Exemple 2 : exemple d'extrait sec de *Vaccinium myrtillus* pour intégrer dans une composition selon l'invention

La myrtille sous forme de poudre obtenue à partir de fruits de *Vaccinium myrtillus*, est soumise à une étape de macération pendant 10 à 24 heures à température ambiante dans un mélange 30/50 eau / éthanol, puis on fait subir à l'ensemble obtenu une lixiviation en continu à 50°C dans un percolateur avec un mélange 30/50 eau / éthanol, le rapport plante /
15 extrait étant de 10/1. L'extrait obtenu est ensuite soumis à des lavages liquide / liquide à l'aide d'un solvant organique non polaire comme le di- ou le tri-chlorométhane. Après concentration par évaporation à basse pression à 35°C, on obtient un liquide qui, lyophilisé pendant 24 heures, donne une poudre de couleur violette soluble dans un mélange eau / alcool.

20 Exemple 3 : exemple d'extrait sec de *Cynara scolymus* pour intégrer dans une composition selon l'invention

L'artichaut sous forme de poudre obtenue à partir de feuilles de *Cynara scolymus* est soumis à une étape de macération pendant 10 à 24 heures à température ambiante dans de l'eau, puis on fait subir à l'ensemble obtenu une lixiviation en continu à 50°C dans un percolateur
25 avec de l'eau, le rapport plante / extrait étant de 2/1. L'extrait obtenu, est ensuite soumis à des lavages liquide / liquide à l'aide d'un solvant organique non polaire comme le di- ou le tri-chlorométhane. Après concentration par évaporation à basse pression à 35°C, on obtient un liquide qui, lyophilisé pendant 24 heures, donne une poudre beige soluble dans l'eau.

Exemple 4 : exemple d'extrait sec de *Piper nigrum* pour intégrer dans une composition selon l'invention

On soumet la partie fruit de la plante, fraîche ou sèche, à un broyage mécanique jusqu'à obtention d'une poudre grossière. Les molécules d'intérêt, présentes dans cette poudre grossière, sont ensuite extraites par un mélange eau/éthanol. L'extrait obtenu est ensuite soumis à des étapes d'évaporation du solvant, concentration, recristallisation, filtration et lavages. Si cela est nécessaire ces étapes sont répétées plusieurs fois pour optimiser le rendement d'extraction. Après une dernière étape de recristallisation et filtration en milieu aqueux, le précipité obtenu est séché et récupéré.

10 Exemple 5 : exemple d'extrait sec d'*Olea europaea* pour intégrer dans une composition selon l'invention

Les feuilles d'olivier entières et séchées à l'air sont broyées à -80°C à l'aide d'un broyeur à couteaux pour obtenir une poudre fine et homogène. La poudre obtenue est ensuite soumise à une étape de macération pendant 10 à 24 heures dans un mélange 70/30 eau / éthanol. L'étape est conduite en système fermé avec bullage d'azote à température ambiante, ou sous une puissance de micro-ondes de 800 watts ou sous une fréquence d'ultrasons de 20 kHz pendant 2 x 3 min. On fait ensuite subir à l'ensemble obtenu une lixiviation en continu à 50°C dans un percolateur avec un mélange 70/30 eau / éthanol, le rapport plante / extrait étant de 10/1. L'extrait obtenu est ensuite soumis à des lavages liquide / liquide à l'aide d'un solvant organique non polaire comme le di- ou le tri-chlorométhane. Après concentration par évaporation à basse pression à 35°C, on obtient un liquide qui, lyophilisé pendant 24 heures, donne une poudre de couleur verte dans un mélange eau / alcool.

Exemple 6 : exemple de composition selon l'invention sous forme de gélules

La composition de l'exemple 6 se présente sous forme de gélules administrables par voie orale. Elle comprend, exprimés en pourcentage en poids, rapporté au poids total de la composition, 37,0% d'extrait sec de l'exemple 1, 37,0% d'extrait sec de l'exemple 1, 3,7% d'extrait sec de l'exemple 3, 0,004% d'extrait sec de l'exemple 4, et 22,2% d'extrait sec de l'exemple 5.

La composition pour 3 gélules est indiquée dans le **Tableau 1** suivant.

[Tableau 1]

Liste des ingrédients	Pour 3 gélules
Extrait sec de parties aériennes de <i>Chrysanthellum indicum</i>	200 mg
Extrait sec de feuilles de <i>Cynara scolymus</i>	200 mg
Extrait sec de fruits de <i>Vaccinium myrtillus</i>	20 mg
Extrait sec de fruits de <i>Piper nigrum</i>	0,02 mg
Extrait sec de feuilles d' <i>Olea europaea</i>	120 mg

Exemple 7 : exemple de composition selon l'invention sous forme de comprimés

- 5 La composition de l'exemple 7 se présente sous forme de comprimés administrables par voie orale. Elle comprend, exprimés en pourcentage en poids, rapporté au poids total de la composition, 22,0% d'extrait sec de parties aériennes de *Chrysanthellum indicum*, 22,0% d'extrait sec de feuilles de *Cynara scolymus*, 2,2% d'extrait sec de fruits de *Vaccinium myrtillus*, 13,2% d'extrait sec de feuilles d'*Olea europaea*, et 0,2% d'extrait sec de fruits de
- 10 *Piper nigrum*. La composition comprend également en plus du mélange du zinc, les vitamines B9, PP, B5, H, B12, D, B6, B2, B2 et du chrome. Elle comprend également des excipients en particulier du phosphate dicalcique, de la cellulose microcristalline et du stéarate de magnésium.

La composition pour 1 comprimé est indiquée dans le **Tableau 2** suivant.

[Tableau 2]

Liste des ingrédients	En mg pour 1 comprimé	Valeur Nutritionnelle de Référence pour 1 comprimé
Extrait sec de parties aériennes de <i>Chrysanthellum indicum</i>	220,0	–
Extrait sec de feuilles de <i>Cynara scolymus</i>	220,0	–
Extrait sec de fruits de <i>Vaccinium myrtillus</i>	22,0	–
Extrait sec de feuilles d' <i>Olea europaea</i>	132,0	–
Extrait sec de fruits de <i>Piper nigrum</i>	2,0	–
Phosphate dicalcique	198,0	–
Cellulose microcristalline	153,44	–
Stéarate de magnésium	20,0	–
Bisglycinate de zinc	12,99	33%
Vitamine B9 – acide folique	7,30	33%
Vitamine PP – nicotinamide	5,30	33,1%
Vitamine B5 – calcium pantothénate	2,24	33,3
Vitamine H - biotine	1,66	33,2%
Vitamine B12	0,83	33,2%
Vitamine D3	0,64	32%
Vitamine B6 – pyridoxine chlorhydrate	0,56	32,9%
Vitamine B1 – thiamine chlorhydrate	0,48	32,7%
Vitamine B2 - riboflavine	0,45	32,1%
Picolinate de chrome	0,11	32,5%

Exemple 8 : exemple de composition selon l'invention sous forme de poudre à reconstituer dans l'eau, conditionnée sous forme de sticks

La composition de l'exemple 8 se présente sous forme de poudre à reconstituer dans de l'eau, conditionnée sous forme de sticks administrables par voie orale. Elle comprend, exprimés en

5 pourcentage en poids, rapporté au poids total de la composition, 37,0% d'extrait sec de parties aériennes de *Chrysanthellum indicum* (exemple 1), 37,0% d'extrait sec de feuilles de *Cynara scolymus* (exemple 2), 3,7% d'extrait sec de fruits de *Vaccinium myrtillus* (exemple 3), 0,2% d'extrait sec de fruits de *Piper nigrum* (exemple 4), et 22,2% d'extrait sec de feuilles d'*Olea europaea* (exemple 5). La composition comprend également de la vitamine B12 et du

10 chrome. A titre d'arôme, elle comprend un arôme naturel de fraise. A titre d'antiagglomérant, elle comprend du dioxyde de silicium. Cette composition ne comprend pas d'antiagglomérant et d'épaississant.

La composition d'un tel produit est indiquée dans le **Tableau 3** suivant.

[Tableau 3]

Liste des ingrédients	Pour 3 sticks	Valeur Nutritionnelle de Référence pour 3 sticks
Extrait sec de fruits de <i>Vaccinium myrtillus</i>	120 mg	—
Extrait sec de parties aériennes de <i>Chrysanthellum indicum</i>	1200 mg	—
Extrait sec de feuilles de <i>Cynara scolymus</i>	1200 mg	—
Extrait sec de fruits de <i>Piper nigrum</i>	6 mg	
Extrait sec de feuilles d' <i>Olea europaea</i>	720 mg	—
Vitamine B3 (hexanicotinate d'inositol)	2,5 µg	100%
Chrome (picolinate de chrome)	20 µg	50%

EVALUATION IN VIVO DE L'EFFICACITE DE LA COMPOSITION

Des expérimentations *in vivo* chez l'animal ont été conduites de manière à évaluer l'efficacité de la composition selon l'invention sur la prévention et le développement des MICI. Le modèle choisi était la souris nourrie avec un régime riche en lipides et soumise à l'ajout de

5 Dextran Sulfate Sodium (DSS, agent inflammatoire chimique) dans l'eau de boisson pendant 7 jours. Ce modèle est reconnu pour induire une dysbiose intestinale et une inflammation similaire à celle retrouvée chez l'Homme dans le contexte des MICI (*Eichele DD, Kharbanda KK, World J Gastroenterol. 2017 Sep 7;23(33):6016-6029. doi: 10.3748/wjg.v23.i33.6016 ; Lee J, Lee H, Kim T, Kim M, Park Y, Kim J, Park K et al. Plos One 2017. 12(11):e0187515. doi:*

10 *10.1371/journal.pone.0187515*).

Des souris males C57Bl/6 âgées de 8 semaines ont été nourries avec un régime riche en graisses pendant 5 semaines. Pendant la dernière semaine, 2% de DSS a été ajouté dans l'eau de boisson. Un groupe de souris était également supplémenté avec l'incorporation dans ce régime riche en lipide d'une composition comprenant un mélange des extraits des exemples

15 1 à 5, dans un ratio *Chrysanthellum indicum* / *Cynara scolymus* / *Vaccinium myrtillus* / *Piper nigrum* / *Olea europaea* de 1/1/0,1/0,00325/0,6. La dose de cette composition était de 2% pendant les 4 premières semaines, puis de 2,7% durant la dernière semaine concomitante avec le traitement au DSS. Deux autres groupes ont reçu une dose de deux médicaments de référence pour le traitement des MICI (un corticostéroïde et un anticorps contre TNF-alpha),

20 avant de commencer le traitement avec le DSS.

Pendant la période d'induction de l'inflammation avec le DSS, le poids des souris a été enregistré de façon journalière et des échantillons de fèces ont été pris pour calculer l'index d'activité de la maladie (Disease Activity Index, DAI). Cet index prend en compte trois paramètres : perte de poids, texture des fèces et présence de sang dans les fèces (voir

25 **Tableau 4** : Paramètres de calcul de l'index d'activité de la maladie) :

[Tableau 4]

Points	Perte de poids	Texture des fèces	Présence de sang
0	<1%	Normal	Pas de sang
1	1-5%		
2	5-10%	Mou et « collant »	Sang détecté avec un hémoculture
3	10-15%		
4	>15%	Diarrhée	Sang visible dans les fèces

Le Tableau 5 présente le DAI calculé pour les différents groupes aux jours 1, 2 et 6 de la période d'induction de l'inflammation (**Tableau 5** : DAI aux jours 1, 2 et 6 de la période d'induction de l'inflammation. *p<0.05 vs anticorps contre TNF-alpha. ¥p<0.05 vs HFD+DSS).

5 [Tableau 5]

Groupe	HFD+DSS	HFD+DSS+CX	HFD+DSS+Cortic	HFD+DSS+Ac
Jour 1	1.5±0.7	0±0*	1.5±0.6	2.6±0.6
Jour 2	2.7±0.7	1.4±0.5	2.7±0.3	2.3±0.6
Jour 6	8.9±0.3	6.2±1.1¥	6.8±1.9	6.4±1.6

On constate que la composition X a diminué le DAI pendant toute la durée du traitement en comparaison au groupe non traité. De façon surprenante, au jour 1, le groupe traité avec la composition selon l'invention est le seul ayant un DAI de zéro, inférieur à celui observé dans les groupes traités avec les médicaments de référence. De plus, la composition selon l'invention a diminué de façon significative le DAI à la fin de l'induction par le DSS (jour 6) en comparaison au groupe non traité (de 8.9 à 6.2), tandis que les médicaments de référence n'atteignaient pas le seuil de significativité.

Ainsi, la composition selon l'invention, en agissant de cette façon sur l'activité de la maladie, peut être utilisée dans le traitement des MICI.