

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication : **MA 27395 A1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/716**

(43) Date de publication :
01.06.2005

(21) N° Dépôt :
28141

(22) Date de Dépôt :
10.03.2005

(30) Données de Priorité :
13.09.2002 FR 02/11389

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
PCT/FR2003/002705 12.09.2003

(71) Demandeur(s) :
INSTITUT NATIONAL DE LA RECHERCHE AGRONOMIQUE, 147, RUE DE L'UNIVERSITE 75338 PARIS CEDEX 07 (FR)

(72) Inventeur(s) :
MONSAN Pierre ; SAULNIER-BLACHE Jean-Sebastien ; REMAUD-SIMEON Magali ; BURCELIN Remy ; VALET Philippe

(74) Mandataire :
M. MEHDI SALMOUNI-ZERHOUNI

(54) Titre : **UTILISATION DE PREBIOTIQUES POUR LE TRAITEMENT ET LA PREVENTION DES SYNDROMES HYPER-GLYCEMIQUES**

ABREGE

5 **UTILISATION DE PREBIOTIQUES POUR LE TRAITEMENT ET LA
PREVENTION DES SYNDROMES HYPERGLYCEMIQUES**

10 L'invention concerne l'utilisation de prébiotiques pour la préparation de
compositions alimentaires ou pharmaceutiques destinées au traitement et/ou à la
prévention des syndromes hyperglycémiques et notamment au traitement du diabète de
type II et/ou à la prévention de l'apparition d'un diabète de type II chez les sujets
présentant une prédisposition à développer ce type de diabète, ainsi que les
compositions alimentaires et pharmaceutiques contenant ces prébiotiques.

15

(pas de figure)

UTILISATION DE PREBIOTIQUES POUR LE TRAITEMENT ET LA PREVENTION DES SYNDROMES HYPERGLYCEMIQUES

5

La présente invention a pour objet l'utilisation de prébiotiques afin de traiter et de prévenir les syndromes hyperglycémiques.

10

Les prébiotiques sont des composés alimentaires non-digestibles dégradés par les micro-organismes de la flore intestinale et dont la dégradation est responsable d'effets bénéfiques pour la santé de l'hôte. Les effets bénéfiques sur la santé sont dus à une stimulation sélective de la croissance et/ou de l'activité biologique de certains micro-organismes de la flore intestinale, notamment les bifidobactéries et les bactéries lactiques de la flore colique.

15

Les effets des prébiotiques sont principalement dus à la stimulation de la croissance des bifidobactéries (effet bifidogène). La stimulation de cette croissance permet d'abaisser le pH du colon, d'augmenter la production d'acides gras à chaîne courte, notamment le butyrate et le propionate, d'empêcher l'installation de micro-organismes pathogènes (effet barrière), d'augmenter la métabolisation de composés aminés potentiellement cancérigènes et la production de vitamine B.

20

L'utilisation des prébiotiques permet également de stimuler le système immunitaire grâce à la production d'acide lipothéichoïques par les bactéries, l'interaction de ces bactéries avec les plaques de Peyer et la stimulation de la circulation lymphocytaire périphérique.

25

Les prébiotiques favorisent également l'absorption digestive de minéraux, en particulier le calcium et le magnésium, ce qui permet d'envisager leur application potentielle dans le cadre du traitement de l'ostéoporose.

30

En l'état actuel les seuls prébiotiques clairement définis sont des sucres classés parmi les fibres alimentaires : les oligosaccharides (également appelés oligosides) non digestibles.

Les oligosaccharides sont des polymères d'oses de faible degré de polymérisation. Le nombre d'unité osidique est typiquement de 2 à 12 unités avec une moyenne à environ 3-5 unités. Les oses entrant dans la formation des oligosaccharides sont variés, on trouve notamment des hexoses comme le glucose, le galactose, et le fructose, mais également des pentoses comme le xylose.

Les oligosaccharides peuvent être constitués d'un seul type d'oses (homo-oligosides) ou d'un mélange (hétéro-oligosides). Les types de liaisons entre les unités osidiques sont multiples : $\alpha(1 \rightarrow 2)$, $\alpha(1 \rightarrow 4)$, $\alpha(1 \rightarrow 6)$, $\beta(1 \rightarrow 4)$, $\beta(2 \rightarrow 1)$.

Les oligosaccharides peuvent être issus : de la dégradation de polymères naturels tels que l'amidon ou l'inuline, d'extractions directes à partir de substances naturelles, comme le soja, ou de synthèses chimiques ou enzymatiques.

Les gluco-oligosaccharides (gluco-oligosides) (GOS) constituent une classe importante d'oligosaccharides. Il s'agit de l'ensemble des oligosaccharides constitués de l'enchaînement de glucoses suivant la formule générale $(O-\alpha-D\text{-gucopyranosyl})_n$ ou n est un nombre entier de 2 à 10. Il est possible de différencier :

- les malto-oligosaccharides, issus de l'hydrolyse de l'amidon et répondant à la formule générale : $[O-\alpha-D\text{-gucopyranosyl-(1} \rightarrow 4)]_n$ où n vaut de 2 à 10,

- les isomalto-oligosaccharides, également issus de la transformation enzymatique d'hydrolysats d'amidon et répondant à la formule générale $[O-\alpha-D\text{-gucopyranosyl-(1} \rightarrow 6)]_n$ où n est un nombre entier de 2 à 10,

- les oligodextranes comportant des résidus glucose (Glu) reliés par des liaisons de type $\alpha(1 \rightarrow 6)$ et comportant au moins une liaison de type $\alpha(1 \rightarrow 2)$. Ce type de polymère est obtenu par synthèse enzymatique, en particulier à partir de maltose et de saccharose en présence d'une glucosyltransférase. La formule générale de ce type de composé est $[Glu \alpha(1 \rightarrow 2)] [Glu \alpha(1 \rightarrow 6)]_n [Glu \alpha(1 \rightarrow 4)]Glu$ ou n est un nombre entier de 1 à 10 et la position de la liaison $\alpha(1 \rightarrow 2)$ se situe soit à l'extrémité non réductrice, soit se situe en ramification sur l'avant dernier glucose de la chaîne. La présence de cette liaison $\alpha(1 \rightarrow 2)$ confère des propriétés particulières à cet oligosaccharide ; en effet le système digestif humain ne possède pas l'équipement enzymatique nécessaire à l'hydrolyse de ce type de liaison. La stabilité des oligodextranes possédant ce type de liaison leur permet donc aisément de transiter, sans être digérés, jusqu'au gros intestin où il peuvent servir de substrat spécifique à la flore microbienne colique. Ces polymères possèdent donc des caractéristiques les rattachant aux prébiotiques.

A titre d'illustration, des GOS sont plus particulièrement décrits dans la demande de brevet européen déposée le 2 août 1989, et publiée sous le numéro 0 325 872.

Quelques études sur les interactions des oligosaccharides avec le métabolisme glucidique ont été réalisées chez le diabétique non-insulino-dépendant et chez le sujet sain, et ont mis en évidence un possible impact sur la glucorégulation. Cependant,

l'effet des oligosaccharides prébiotiques sur les troubles du métabolisme glucidique et leur installation chez le sujet présentant une surcharge pondérale ou obèse ne sont pas connus.

5 Parmi les syndromes hyperglycémiques, le diabète de type II associé à une obésité, diabète sucré non-insulino-dépendant, constitue un problème de santé publique croissant dans les pays industrialisés, en grande partie à cause de la prévalence accrue de l'obésité, elle-même due à une alimentation trop riche.

10 La présente invention découle de la mise en évidence par les Inventeurs du fait que des souris soumises à un régime alimentaire hyper-lipidique et ayant reçu l'administration de prébiotiques ne présentent pas le phénomène d'intolérance au glucose que l'on détecte pour le groupe de souris témoins non traitées aux prébiotiques, et donc que ces souris traitées aux prébiotiques se comportent comme des individus sains et ne développent pas de diabète de type II, à la différence du groupe non traité.

15 La présente invention découle également de la mise en évidence par les Inventeurs que la glycémie de souris atteintes de diabète de type II pouvait être abaissée grâce à un traitement à base de prébiotiques.

20 Ainsi l'invention a principalement pour but de fournir des aliments, alicaments, nutraceutiques, ou médicaments, destinés au traitement et/ou à la prévention des syndromes hyperglycémiques et notamment au traitement du diabète de type II et/ou à la prévention de l'installation du diabète de type II chez les sujets à risque.

25 A ce titre, la présente invention a pour objet l'utilisation de prébiotiques pour la préparation de compositions alimentaires ou pharmaceutiques destinées au traitement et/ou à la prévention des syndromes hyperglycémiques et notamment au traitement du diabète de type II et/ou à la prévention de l'apparition d'un diabète de type II chez les sujets présentant une prédisposition à développer ce type de diabète, à savoir chez les sujets présentant des signes cliniques prédictifs de ce diabète, tels qu'une diminution de la tolérance au glucose, ou de la sensibilité à l'insuline, notamment chez les sujets présentant une prédisposition héréditaire à développer ce type de diabète, ou liée à leurs habitudes alimentaires, lesdits sujets étant atteints d'obésité, ou susceptibles de développer une obésité.

30 Par « prébiotique » on désigne des composés alimentaires non-digestibles dont l'effet bénéfique sur la santé est dû à une stimulation sélective de la croissance et/ou de l'activité biologique de certaine(s) bactérie(s) de la flore intestinale.

On désigne par « syndrome hyperglycémique » toute pathologie caractérisée par une glycémie anormalement élevée, c'est-à-dire toute pathologie caractérisée par une glycémie à jeun supérieure à environ 7,6 mmol/l. Les syndromes hyperglycémiques comprennent notamment les diabètes de type I et II.

L'invention a plus particulièrement pour objet l'utilisation susmentionnée, d'un ou plusieurs prébiotiques choisis parmi les compositions d'oligosaccharides non digestibles comprenant des enchaînements d'oses identiques ou différents, et dont le degré de polymérisation varie entre 2 et 10, et de préférence entre 3 et 8.

Avantageusement, les oses des compositions oligosaccharidiques susmentionnées sont choisis parmi le glucose, le fructose, le galactose, le xylose, le mannose, le rhamnose et le fucose.

L'invention concerne plus particulièrement l'utilisation susmentionnée de prébiotiques choisis parmi :

- les gluco-oligosaccharides (GOS), à savoir des polymères de glucose de formule générale $[O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl}]_n$ où n est un nombre entier de 2 à 10, et de préférence de 3 à 8, tels que les polymères de formule générale $[O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow\text{2)}][O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow\text{6)}]_n[O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow\text{4)}]O-D\text{-glucopyranose}$ où n est un nombre entier de 1 à 10, et la position de la liaison $\alpha(1\rightarrow2)$ se situe soit à l'extrémité non réductrice, soit se situe en ramification sur l'avant dernier glucose de la chaîne, ou les polymères de type malto-oligosaccharides de formule générale $[O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow\text{4)}]_n$ où n est un nombre entier de 2 à 10, ou les isomalto-oligosaccharides de formule générale $[O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow\text{6)}]_n$ où n est un nombre entier de 2 à 10,

- les fructo-oligosaccharides (FOS) de formule générale $O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow\text{2)-[O-}\beta\text{-D-fructofuranosyl-(1}\rightarrow\text{2)}]_n$ ou $[O-\beta\text{-D-fructofuranosyl-(1}\rightarrow\text{2)}]_m$ où n est un nombre entier de 2 à 9, et m est un nombre entier de 1 à 9,

- les galacto-oligosaccharides de formule générale $O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow\text{4)-[O-}\beta\text{-D-galactopyranosyl-(1}\rightarrow\text{6)}]_n$ où n est un nombre entier de 2 à 5,

- les xylo-oligosaccharides de formule générale $[O-\beta\text{-xylofuranosyl-(1}\rightarrow\text{4)}]_n$ où n est un nombre entier de 2 à 9,

- les oligosaccharides de soja tels que le raffinose de formule $O-\alpha-D\text{-galactopyranosyl-(1}\rightarrow\text{6)-O-}\alpha\text{-D-glucopyranosyl-(1}\rightarrow\text{2)-O-}\beta\text{-D-fructofuranoside}$ et le

stachyose de formule $[O-\alpha-D\text{-galactopyranosyl-(1}\rightarrow\text{6)}]_2-O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow\text{2)}-O-\beta-D\text{-fructofuranoside}$,

- le lactulose de formule $O-\beta-D\text{-galactopyranosyl-(1}\rightarrow\text{4)}-O-\beta-D\text{-fructofuranose}$,

- le lactosaccharose de formule $O-\beta-D\text{-galactopyranosyl-(1}\rightarrow\text{4)}-O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow\text{2)}-O-\beta-D\text{-fructofuranoside}$.

L'invention a de préférence pour objet l'utilisation susmentionnée de prébiotiques choisis parmi les gluco-oligosaccharides (GOS) tels que définis ci-dessus, et plus particulièrement des GOS décrits dans la demande de brevet européen déposée le 2 août 1989, et publiée sous le numéro 0 325 872.

A ce titre, l'invention a plus particulièrement pour objet l'utilisation susmentionnée de la composition de gluco-oligosaccharides (GOS) suivante (teneur en matière sèche) :

- fructose : moins de 1%,

- glucose : moins de 4%,

- disaccharides (maltose, leucrose, saccharose) : de 9 à 11%,

- trisaccharides (panose, maltotriose) : de 9 à 11%,

- GOS de degré de polymérisation 4 : de 5 à 7%,

- GOS* de degré de polymérisation 4 : de 8 à 10%,

- GOS de degré de polymérisation 5 : de 18 à 22%,

- GOS de degré de polymérisation supérieur à 5 : de 36 à 44%,

chaque GOS comportant une liaison glycosidique $\alpha(1\rightarrow2)$ se situant soit à l'extrémité non réductrice, soit se situant en ramification sur l'avant dernier glucose de la chaîne, excepté le GOS* marqué par un astérisque qui n'en contient pas.

Selon un mode de réalisation particulier, les GOS de la composition ci-dessus correspondent à la formule générale $[Glu\ \alpha(1\rightarrow2)] [Glu\ \alpha(1\rightarrow6)]_n [Glu\ \alpha(1\rightarrow4)]Glu\ (n \geq 1)$, la liaison glycosidique $\alpha(1\rightarrow2)$ se situant soit à l'extrémité non réductrice, soit se situant en ramification sur l'avant dernier glucose de la chaîne, excepté pour le GOS* (marqué par un astérisque) qui correspond à la formule générale $[Glu\ \alpha(1\rightarrow6)]_n [Glu\ \alpha(1\rightarrow4)]Glu\ (n = 2)$.

L'invention concerne également l'utilisation susmentionnée de prébiotiques tels que définis ci-dessus, à raison d'environ 10 à 30 g/jour, jusqu'à environ 100 g/jour dans le cas de l'utilisation de GOS.

L'invention a également pour objet les compositions alimentaires, additifs nutritionnels, alicaments, ou nutraceutiques, comprenant un ou plusieurs prébiotiques, et destinés à l'alimentation des sujet atteints de syndrome hyperglycémique et/ou risquant de développer ce syndrome, dans le cadre du traitement et/ou de la prévention des syndromes hyperglycémiques, et notamment à l'alimentation des sujets atteints de diabète de type II dans le cadre du traitement de cette pathologie et/ou à l'alimentation des sujets atteints d'obésité, ou susceptibles de développer une obésité, et présentant une prédisposition à développer ce type de diabète, à savoir chez les sujets présentant des signes cliniques prédictifs de ce diabète, tels qu'une diminution de la tolérance au glucose, ou de la sensibilité à l'insuline, notamment chez les sujets présentant une prédisposition héréditaire à développer ce type de diabète, ou liée à leurs habitudes alimentaires, dans le cadre de la prévention de l'apparition d'un diabète de type II chez ces sujets.

A ce titre, l'invention concerne plus particulièrement les compositions alimentaires, additifs nutritionnels, alicaments ou nutraceutiques, susmentionnés, comprenant un ou plusieurs prébiotiques choisis parmi les compositions d'oligosaccharides non digestibles comprenant des enchaînements d'oses identiques ou différents, et dont le degré de polymérisation varie entre 2 et 10, et de préférence entre 3 et 8.

L'invention concerne plus particulièrement toute composition alimentaire, additif nutritionnel, alicament ou nutraceutique, tels que définis ci-dessus, caractérisés en ce que les oses des compositions oligosaccharidiques sont choisis parmi le glucose, le fructose, le galactose, le xylose, le mannose, le rhamnose et le fucose.

L'invention a également pour objet toute composition alimentaire, additif nutritionnel, alicament ou nutraceutique, tels que définis ci-dessus, caractérisés en ce que les prébiotiques sont choisis parmi :

- les gluco-oligosaccharides (GOS), à savoir des polymères de glucose de formule générale $[O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl}]_n$ où n est un nombre entier de 2 à 10, et de préférence de 3 à 8, tels que les polymères de formule générale $[O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow\text{2)}][O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow\text{6)}]_n[O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow\text{4)}]O-D\text{-glucopyranose}$ où n est un nombre entier de 1 à 10, et la position de la liaison $\alpha(1\rightarrow2)$ se situe soit à l'extrémité non réductrice, soit se situe en ramification sur l'avant dernier glucose de la chaîne, ou les polymères de type malto-oligosaccharides de formule générale $[O-\alpha-D-$

glucopyranosyl-(1→4)]_n où n est un nombre entier de 2 à 10, ou les isomalto-oligosaccharides de formule générale [O-α-D-glucopyranosyl-(1→6)]_n où n est un nombre entier de 2 à 10,

5 - les fructo-oligosaccharides (FOS) de formule générale O-α-D-glucopyranosyl-(1→2)-[O-β-D-fructofuranosyl-(1→2)]_n ou [O-β-D-fructofuranosyl-(1→2)]_m où n est un nombre entier de 2 à 9, et m est un nombre entier de 1 à 9,

- les galacto-oligosaccharides de formule générale O-α-D-glucopyranosyl-(1→4)-[O-β-D-galactopyranosyl-(1→6)]_n où n est un nombre entier de 2 à 5,

10 - les xylo-oligosaccharides de formule générale [O-β-xylofuranosyl-(1→4)]_n où n est un nombre entier de 2 à 9,

- les oligosaccharides de soja tels que le raffinose de formule O-α-D-galactopyranosyl-(1→6)-O-α-D-glucopyranosyl-(1→2)-O-β-D-fructofuranoside et le stachyose de formule [O-α-D-galactopyranosyl-(1→6)]₂-O-α-D-glucopyranosyl-(1→2)-O-β-D-fructofuranoside,

15 - le lactulose de formule O-β-D-galactopyranosyl-(1→4)-O-β-D-fructofuranose,

- le lactosaccharose de formule O-β-D-galactopyranosyl-(1→4)-O-α-D-glucopyranosyl-(1→2)-O-β-D-fructofuranoside.

20 Des compositions alimentaires, additifs nutritionnels, alicaments ou nutraceutiques, tels que définis ci-dessus, et préférés dans le cadre de la présente invention, sont caractérisés en ce que les prébiotiques sont choisis parmi les gluco-oligosaccharides (GOS) susmentionnés.

25 A ce titre, l'invention a plus particulièrement pour objet la composition alimentaire, additif nutritionnel, alicament ou nutraceutique, tels que définis ci-dessus, caractérisés en ce que la composition de gluco-oligosaccharides (GOS) est la suivante (teneur en matière sèche) :

- fructose : moins de 1%,
- glucose : moins de 4%,
- disaccharides (maltose, leucrose, sacharose) : de 9 à 11%,
- trisaccharides (panose, maltotriose) : de 9 à 11%,
- 30 - GOS de degré de polymérisation 4 : de 5 à 7%,
- GOS* de degré de polymérisation 4 : de 8 à 10%,
- GOS de degré de polymérisation 5 : de 18 à 22%,
- GOS de degré de polymérisation supérieur à 5 : de 36 à 44%,

chaque GOS comportant une liaison glycosidique $\alpha(1\rightarrow2)$ se situant soit à l'extrémité non réductrice, soit se situant en ramification sur l'avant dernier glucose de la chaîne, excepté le GOS* marqué par un astérisque qui n'en contient pas.

5 Selon un mode de réalisation particulier les GOS de la composition ci-dessus correspondent à la formule générale $[\text{Glu } \alpha(1\rightarrow2)] [\text{Glu } \alpha(1\rightarrow6)]_n [\text{Glu } \alpha(1\rightarrow4)]\text{Glu}$ ($n \geq 1$), la liaison glycosidique $\alpha(1\rightarrow2)$ se situant soit à l'extrémité non réductrice, soit se situant en ramification sur l'avant dernier glucose de la chaîne, excepté pour le GOS* (marqué par un astérisque) qui correspond à la formule générale $[\text{Glu } \alpha(1\rightarrow6)]_n [\text{Glu}\alpha(1\rightarrow4)]\text{Glu}$ ($n = 2$).

10 L'invention concerne également toute composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend un ou plusieurs prébiotiques en association avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

L'invention concerne plus particulièrement toute composition pharmaceutique telle que définie ci-dessus, caractérisée en ce qu'elle comprend un ou plusieurs prébiotiques choisis parmi les compositions d'oligosaccharides non digestibles comprenant des enchaînements d'oses identiques ou différents, et dont le degré de polymérisation varie entre 2 et 10, et de préférence entre 3 et 8.

15 L'invention a plus particulièrement pour objet toute composition pharmaceutique telle que définie ci-dessus, caractérisée en ce que les oses des compositions oligosaccharidiques sont choisis parmi le glucose, le fructose, le galactose, le xylose, le mannose, le rhamnose et le fucose.

20 L'invention concerne plus particulièrement encore, toute composition pharmaceutique telle que définie ci-dessus, caractérisée en ce que les prébiotiques sont choisis parmi :

25 - les gluco-oligosaccharides (GOS), à savoir des polymères de glucose de formule générale $[\text{O-}\alpha\text{-D-glucopyranosyl}]_n$ où n est un nombre entier de 2 à 10, et de préférence de 3 à 8, tels que les polymères de formule générale $[\text{O-}\alpha\text{-D-glucopyranosyl-(1}\rightarrow2)] [\text{O-}\alpha\text{-D-glucopyranosyl-(1}\rightarrow6)]_n [\text{O-}\alpha\text{-D-glucopyranosyl-(1}\rightarrow4)]\text{O-D-glucopyranose}$ où n est un nombre entier de 1 à 10, et la position de la liaison $\alpha(1\rightarrow2)$ se situe soit à l'extrémité non réductrice, soit se situe en ramification sur l'avant dernier glucose de la chaîne, ou les polymères de type malto-oligosaccharides de formule générale $[\text{O-}\alpha\text{-D-glucopyranosyl-(1}\rightarrow4)]_n$ où n est un nombre entier de 2 à 10, ou les isomalto-

30

oligosaccharides de formule générale $[O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow\text{6)}]_n$ où n est un nombre entier de 2 à 10,

- les fructo-oligosaccharides (FOS) de formule générale $O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow\text{2)-[O-}\beta\text{-D-fructofuranosyl-(1}\rightarrow\text{2)}]_n$ ou $[O-\beta\text{-D-fructofuranosyl-(1}\rightarrow\text{2)}]_m$ où n est un nombre entier de 2 à 9, et m est un nombre entier de 1 à 9,

- les galacto-oligosaccharides de formule générale $O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow\text{4)-[O-}\beta\text{-D-galactopyranosyl-(1}\rightarrow\text{6)}]_n$ où n est un nombre entier de 2 à 5,

- les xylo-oligosaccharides de formule générale $[O-\beta\text{-xylofuranosyl-(1}\rightarrow\text{4)}]_n$ où n est un nombre entier de 2 à 9,

- les oligosaccharides de soja tels que le raffinose de formule $O-\alpha-D\text{-galactopyranosyl-(1}\rightarrow\text{6)-O-}\alpha\text{-D-glucopyranosyl-(1}\rightarrow\text{2)-O-}\beta\text{-D-fructofuranoside}$ et le stachyose de formule $[O-\alpha-D\text{-galactopyranosyl-(1}\rightarrow\text{6)}]_2\text{-O-}\alpha\text{-D-glucopyranosyl-(1}\rightarrow\text{2)-O-}\beta\text{-D-fructofuranoside}$,

- le lactulose de formule $O-\beta\text{-D-galactopyranosyl-(1}\rightarrow\text{4)-O-}\beta\text{-D-fructofuranose}$,

- le lactosaccharose de formule $O-\beta\text{-D-galactopyranosyl-(1}\rightarrow\text{4)-O-}\alpha\text{-D-glucopyranosyl-(1}\rightarrow\text{2)-O-}\beta\text{-D-fructofuranoside}$.

L'invention a plus particulièrement pour objet toute composition pharmaceutique telle que définie ci-dessus, caractérisée en ce que les prébiotiques sont choisis parmi les gluco-oligosaccharides (GOS) susmentionnés.

A ce titre, l'invention concerne plus particulièrement toute composition pharmaceutique telle que définie ci-dessus, caractérisée en ce que la composition de gluco-oligosaccharides (GOS) est la suivante (teneur en matière sèche) :

- fructose : moins de 1%,

- glucose : moins de 4%,

- disaccharides (maltose, leucrose, sacharose) : de 9 à 11%,

- trisaccharides (panose, maltotriose) : de 9 à 11%,

- GOS de degré de polymérisation 4 : de 5 à 7%,

- GOS* de degré de polymérisation 4 : de 8 à 10%,

- GOS de degré de polymérisation 5 : de 18 à 22%,

- GOS de degré de polymérisation supérieur à 5 : de 36 à 44%,

chaque GOS comportant une liaison glycosidique $\alpha(1\rightarrow2)$ se situant soit à l'extrémité non réductrice, soit se situant en ramification sur l'avant dernier glucose de la chaîne, excepté le GOS* marqué par un astérisque qui n'en contient pas.

Selon un mode de réalisation particulier les GOS de la composition ci-dessus correspondent à la formule générale $[\text{Glu } \alpha(1 \rightarrow 2)] [\text{Glu } \alpha(1 \rightarrow 6)]_n [\text{Glu } \alpha(1 \rightarrow 4)]\text{Glu}$ ($n \geq 1$), la liaison glycosidique $\alpha(1 \rightarrow 2)$ se situant soit à l'extrémité non réductrice, soit se situant en ramification sur l'avant dernier glucose de la chaîne, excepté pour le GOS* (marqué par un astérisque) qui correspond à la formule générale $[\text{Glu } \alpha(1 \rightarrow 6)]_n [\text{Glu } \alpha(1 \rightarrow 4)]\text{Glu}$ ($n = 2$).

Avantageusement les compositions pharmaceutiques susmentionnées se présentent sous une forme administrable par voie orale.

De préférence, les compositions pharmaceutiques susmentionnées sont destinées à être administrées à raison d'environ 10 à 30 g/jour, jusqu'à environ 100 g/jour dans le cas de l'utilisation de GOS.

L'invention sera davantage illustrée à l'aide de la description détaillée qui suit, du traitement et de la prévention de l'installation d'un diabète de type II chez des souris soumises à un régime hyper-lipidique et traitées par des prébiotiques tels que définis ci-dessus.

DESCRIPTION DES FIGURES

Figure 1

Le graphe de la figure 1 représente l'évolution de la glycémie (en ordonnée, g/l), en fonction du temps (en abscisse, min.), suite à l'injection intra-péritonéale de glucose (1 g/kg) à des souris soumises à un régime hyperlipidique. Les valeurs moyennes de la glycémie de 6 souris témoins sont représentées par des carrés blancs, les valeurs correspondant à 6 souris dont le régime alimentaire était supplémenté en GOS sont représentées par des cercles noirs.

Figure 2

Le graphe de la figure 2 représente l'évolution de la glycémie (en ordonnée, mM), en fonction du temps (en abscisse, min.), suite à l'administration orale de glucose (1 g/kg, temps 0 min.) à des souris atteinte de diabète de type II. Les valeurs moyennes de la glycémie de 15 souris témoins sont représentées par des carrés blancs, les valeurs correspondant à 15 souris auxquelles ont été administrés des GOS (temps -15 min.) sont représentées par des cercles noirs.

EXEMPLES**Exemple 1**

Prévention de l'installation du diabète de type II par traitement chronique aux GOS

5

I. Protocole expérimental**1. Installation de l'obésité**

12 souris femelles C57B6 âgées de 8 semaines ont été soumises à un régime hyper-lipidique durant 20 semaines.

10

La ration alimentaire, fournie *ad libitum*, comprenait (en %) :

	Amidon de maïs :	20
	Saindoux :	20
	Caséine :	20
15	Maltodextrine :	2
	Saccharose :	22
	Cellulose :	5
	Vitamines :	1
	CM205b :	7
20	Huile de soja :	3

2. Traitement chronique aux gluco-oligosaccharides (GOS)

Les souris ont été séparées en 4 groupes de 3 souris comprenant 2 groupes de souris traitées et 2 groupes de souris témoins.

25

Durant toute la durée du régime hyper-lipidique les souris traitées ont reçu dans leur eau de boisson 1,5 g/kg/j d'une composition de gluco-oligosaccharides, soit 45 mg/j/souris, ce qui correspond à l'ajout de 1g de produit par semaine et par cage dans 100 mL d'eau.

30

La prise hydrique et la prise alimentaire ont été vérifiées et la prise de poids a fait l'objet d'une mesure hebdomadaire.

La composition de gluco-oligosaccharide (BioEurope-Solabia) fournie est la suivante (teneur en % de matière sèche) :

Sucre	Teneur en matière sèche (en %)
fructose	moins de 1
glucose	moins de 4
disaccharides (maltose, leucrose, saccharose)	de 9 à 11
trisaccharides (panose, maltotriose)	9 à 11
GOS (d.p. 4)	5 à 7
GOS* (d.p. 4)	8 à 10
GOS (d.p. 5)	18 à 22
GOS (d.p. >5)	36 à 44

Les GOS utilisés correspondent à la formule générale $[Glu \alpha(1 \rightarrow 2)] [Glu \alpha(1 \rightarrow 6)]_n [Glu \alpha(1 \rightarrow 4)] Glu$, la liaison glycosidique $\alpha(1 \rightarrow 2)$ se situant soit à l'extrémité non réductrice, soit se situant en ramification sur l'avant dernier glucose de la chaîne, excepté pour le GOS* (marqué par un astérisque) qui ne contient pas de liaison $\alpha(1 \rightarrow 2)$.

5

3. Mesures à 20 semaines

Au terme des 20 semaines diverses mesures ont été réalisées :

- les urines ont été recueillies sur 24h afin de mesurer la glucosurie à l'aide d'un appareil *diaburtest 5000* (Roche)

10

- la glycémie à jeun a été mesurée à l'aide d'un appareil *Glucotrend plus* (Roche)

- les souris ont été soumises à un test de tolérance au glucose : injection intrapéritonéale de glucose à raison de 1 g/kg et suivi de la glycémie sur 120 min. à l'aide d'un appareil *Glucotrend plus* (Roche) (voir **Figure 1**).

15

- après sacrifice des souris les principaux tissus impliqués dans la glycorégulation (sang, foie, tissu adipeux, muscle, rein) ont été prélevés.

II. Résultats

20

Les contrôles réalisés montrent que la surcharge pondérale des animaux témoins et traités sont semblables et les dépôts graisseux équivalents. De plus la glucosurie et la glycémie à jeun sont normales, ce qui indique que l'installation du diabète lié à l'obésité n'est pas réalisée.

25

Le test de tolérance au glucose (**Figure 1**) indique en revanche que les souris témoins présentent une résistance au glucose alors que ce phénomène est significativement corrigé chez les souris traitées.

L'intolérance au glucose est considérée comme un des premiers symptômes de l'installation du diabète de type II. Il apparaît donc que le traitement aux gluco-oligosaccharides est suffisant pour éviter l'installation de ce diabète dans un modèle murin d'obésité.

5

Exemple 2

Traitement du diabète de type II par traitement aigu aux GOS

I. Protocole expérimental

10

1. Installation du diabète de type II

30 souris mâles C57B6 âgées de 12 semaines ont été soumises à un régime hyperlipidique durant 8 semaines.

La ration alimentaire, fournie *ad libitum*, comprenait (en %) :

15

Caséine :	37
Cellulose :	10
Vitamines :	1
Huile de maïs :	14,5
Saindoux :	35
Sels minéraux :	2,5

20

L'installation du diabète de type II a été vérifiée par la mesure de la glycémie à jeun ainsi que par un test de tolérance au glucose, selon les procédures décrite dans l'Exemple 1.

25

2. Traitement aigu aux gluco-oligosaccharides (GOS)

Les souris diabétiques ont été séparée en 2 groupes de 15 souris chacune. Le premier groupe a été traité par une administration orale de 1,5 g/kg d'une composition de GOS identique à celle utilisée dans l'exemple 1, le deuxième groupe n'a pas reçu de GOS. 15 minutes après, une administration orale de 1 g/kg de glucose a été effectuée pour les deux groupes.

30

La glycémie a été mesurée avant l'administration de GOS (-15 min.), avant celle de glucose (0 min.), puis aux temps 15, 30 et 60 min. après l'administration de glucose (voir **Figure 2**)

II. Résultats

5 L'administration orale du mélange de GOS induit une diminution plus rapide et plus marquée de la glycémie significative 30 min. après l'administration de glucose (**Figure 2**). L'administration orale d'un mélange de GOS réduit l'intolérance au glucose des souris diabétiques.

Par conséquent, en plus de leur rôle dans la prévention de l'installation du diabète de type II, il apparaît que les GOS permettent d'abaisser la glycémie dans un modèle murin de diabète de type II.

10

REVENDICATIONS

- 5 1. Utilisation de prébiotiques pour la préparation de compositions alimentaires ou pharmaceutiques destinées au traitement et/ou à la prévention des syndromes hyperglycémiques et notamment au traitement du diabète de type II et/ou à la prévention de l'apparition d'un diabète de type II chez les sujets présentant une prédisposition à développer ce type de diabète, à savoir chez les sujets présentant des signes cliniques prédictifs de ce diabète, tels qu'une diminution de la tolérance au glucose, ou de la sensibilité à l'insuline, notamment chez les sujets présentant une prédisposition héréditaire à développer ce type de diabète, ou liée à leurs habitudes alimentaires, lesdits sujets étant atteints d'obésité, ou susceptibles de développer une obésité.
- 10
- 15 2. Utilisation selon la revendication 1, d'un ou plusieurs prébiotiques choisis parmi les compositions d'oligosaccharides non digestibles comprenant des enchaînements d'oses identiques ou différents, et dont le degré de polymérisation varie entre 2 et 10, et de préférence entre 3 et 8.
- 20 3. Utilisation selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que les oses des compositions oligosaccharidiques sont choisis parmi le glucose, le fructose, le galactose, le xylose, le mannose, le rhamnose et le fucose.
- 25 4. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que les prébiotiques sont choisis parmi :
- 30 - les gluco-oligosaccharides (GOS), à savoir des polymères de glucose de formule générale $[O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl}]_n$ où n est un nombre entier de 2 à 10, et de préférence de 3 à 8, tels que les polymères de formule générale $[O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow\text{2)}][O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow\text{6)}]_n[O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow\text{4)}]O-D\text{-glucopyranose}$ où n est un nombre entier de 1 à 10, et la position de la liaison $\alpha(1\rightarrow2)$ se situe soit à l'extrémité non réductrice, soit se situe en ramification sur l'avant dernier glucose de la chaîne, ou les polymères de type malto-oligosaccharides de formule générale $[O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow\text{4)}]_n$ où n est un nombre entier de 2 à 10, ou les isomalto-

oligosaccharides de formule générale $[O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow\text{6)}]_n$ où n est un nombre entier de 2 à 10,

- les fructo-oligosaccharides (FOS) de formule générale $O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow\text{2)-[O-}\beta\text{-D-fructofuranosyl-(1}\rightarrow\text{2)}]_n$ ou $[O-\beta\text{-D-fructofuranosyl-(1}\rightarrow\text{2)}]_m$ où n est un nombre entier de 2 à 9, et m est un nombre entier de 1 à 9,

- les galacto-oligosaccharides de formule générale $O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow\text{4)-[O-}\beta\text{-D-galactopyranosyl-(1}\rightarrow\text{6)}]_n$ où n est un nombre entier de 2 à 5,

- les xylo-oligosaccharides de formule générale $[O-\beta\text{-xylofuranosyl-(1}\rightarrow\text{4)}]_n$ où n est un nombre entier de 2 à 9,

- les oligosaccharides de soja tels que le raffinose de formule $O-\alpha-D\text{-galactopyranosyl-(1}\rightarrow\text{6)-O-}\alpha\text{-D-glucopyranosyl-(1}\rightarrow\text{2)-O-}\beta\text{-D-fructofuranoside}$ et le stachyose de formule $[O-\alpha-D\text{-galactopyranosyl-(1}\rightarrow\text{6)}]_2\text{-O-}\alpha\text{-D-glucopyranosyl-(1}\rightarrow\text{2)-O-}\beta\text{-D-fructofuranoside}$,

- le lactulose de formule $O-\beta\text{-D-galactopyranosyl-(1}\rightarrow\text{4)-O-}\beta\text{-D-fructofuranose}$,

- le lactosaccharose de formule $O-\beta\text{-D-galactopyranosyl-(1}\rightarrow\text{4)-O-}\alpha\text{-D-glucopyranosyl-(1}\rightarrow\text{2)-O-}\beta\text{-D-fructofuranoside}$.

5. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que les prébiotiques sont choisis parmi les gluco-oligosaccharides (GOS).

6. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que la composition de gluco-oligosaccharides (GOS) est la suivante (teneur en matière sèche) :

- fructose : moins de 1%,

- glucose : moins de 4%,

- disaccharides (maltose, leucrose, saccharose) : de 9 à 11%,

- trisaccharides (panose, maltotriose) : de 9 à 11%,

- GOS de degré de polymérisation 4 : de 5 à 7%,

- GOS* de degré de polymérisation 4 : de 8 à 10%,

- GOS de degré de polymérisation 5 : de 18 à 22%,

- GOS de degré de polymérisation supérieur à 5 : de 36 à 44%,

chaque GOS comportant une liaison glycosidique $\alpha(1\rightarrow2)$ à son extrémité non-réductrice ou portée par l'avant dernier glucose, excepté le GOS* marqué par un astérisque qui n'en contient pas.

7. Utilisation de prébiotiques selon l'une des revendications 1 à 6, à raison d'environ 10 à 30 g/jour, jusqu'à environ 100 g/jour dans le cas de l'utilisation de GOS.

5 8. Composition alimentaire, additif nutritionnel, alicament, ou nutraceutique, comprenant un ou plusieurs prébiotiques, et destiné à l'alimentation des sujet atteints de syndrome hyperglycémique et/ou risquant de développer ce syndrome, dans le cadre du traitement et/ou de la prévention des syndromes hyperglycémiques, et notamment à l'alimentation des sujets atteints de diabète de type II dans le cadre du traitement de
10 cette pathologie et/ou à l'alimentation des sujets atteints d'obésité, ou susceptibles de développer une obésité, et présentant une prédisposition à développer ce type de diabète, à savoir chez les sujets présentant des signes cliniques prédictifs de ce diabète, tels qu'une diminution de la tolérance au glucose, ou de la sensibilité à l'insuline, notamment chez les sujets présentant une prédisposition héréditaire à développer ce
15 type de diabète, ou liée à leurs habitudes alimentaires, dans le cadre de la prévention de l'apparition d'un diabète de type II chez ces sujets.

9. Composition alimentaire, additif nutritionnel, alicament ou nutraceutique, selon la revendication 8, comprenant un ou plusieurs prébiotiques choisis parmi les
20 compositions d'oligosaccharides non digestibles comprenant des enchaînements d'oses identiques ou différents, et dont le degré de polymérisation varie entre 2 et 10, et de préférence entre 3 et 8.

10. Composition alimentaire, additif nutritionnel, alicament ou
25 nutraceutique, selon la revendication 8 ou 9, caractérisée en ce que les oses des compositions oligosaccharidiques sont choisis parmi le glucose, le fructose, le galactose, le xylose, le mannose, le rhamnose et le fucose.

11. Composition alimentaire, additif nutritionnel, alicament ou
30 nutraceutique, selon l'une des revendications 8 à 10, caractérisée en ce que les prébiotiques sont choisis parmi :

- les gluco-oligosaccharides (GOS), à savoir des polymères de glucose de formule générale $[O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl}]_n$ où n est un nombre entier de 2 à 10, et de préférence de 3 à 8, tels que les polymères de formule $[O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl}-(1\rightarrow2)]_n[O-\alpha-D-$

glucopyranosyl-(1→6)]_n[O-α-D-glucopyranosyl-(1→4)]O-D-glucopyranose où n est un nombre entier de 1 à 10, et la position de la liaison α(1→2) se situe soit à l'extrémité non réductrice, soit se situe en ramification sur l'avant dernier glucose de la chaîne, ou les polymères de type malto-oligosaccharides de formule générale [O-α-D-glucopyranosyl-(1→4)]_n où n est un nombre entier de 2 à 10, ou les isomalto-oligosaccharides de formule générale [O-α-D-glucopyranosyl-(1→6)]_n où n est un nombre entier de 2 à 10,

- les fructo-oligosaccharides (FOS) de formule générale O-α-D-glucopyranosyl-(1→2)-[O-β-D-fructofuranosyl-(1→2)]_n ou [O-β-D-fructofuranosyl-(1→2)]_m où n est un nombre entier de 2 à 9, et m est un nombre entier de 1 à 9,

- les galacto-oligosaccharides de formule générale O-α-D-glucopyranosyl-(1→4)-[O-β-D-galactopyranosyl-(1→6)]_n où n est un nombre entier de 2 à 5,

- les xylo-oligosaccharides de formule générale [O-β-xylofuranosyl-(1→4)]_n où n est un nombre entier de 2 à 9,

- les oligosaccharides de soja tels que le raffinose de formule O-α-D-galactopyranosyl-(1→6)-O-α-D-glucopyranosyl-(1→2)-O-β-D-fructofuranoside et le stachyose de formule [O-α-D-galactopyranosyl-(1→6)]₂-O-α-D-glucopyranosyl-(1→2)-O-β-D-fructofuranoside,

- le lactulose de formule O-β-D-galactopyranosyl-(1→4)-O-β-D-fructofuranose,

- le lactosaccharose de formule O-β-D-galactopyranosyl-(1→4)-O-α-D-glucopyranosyl-(1→2)-O-β-D-fructofuranoside.

12. Composition alimentaire, additif nutritionnel, alicament ou nutraceutique, selon l'une des revendications 8 à 11, caractérisée en ce que les prébiotiques sont choisis parmi les gluco-oligosaccharides (GOS).

13. Composition alimentaire, additif nutritionnel, alicament ou nutraceutique, selon l'une des revendications 8 à 12, caractérisée en ce que la composition de gluco-oligosaccharides (GOS) est la suivante (teneur en matière sèche) :

- fructose : moins de 1%,

- glucose : moins de 4%,

- disaccharides (maltose, leucrose, saccharose) : de 9 à 11%,

- trisaccharides (panose, maltotriose) : de 9 à 11%,

- GOS de degré de polymérisation 4 : de 5 à 7%,
- GOS* de degré de polymérisation 4 : de 8 à 10%,
- GOS de degré de polymérisation 5 : de 18 à 22%,
- GOS de degré de polymérisation supérieur à 5 : de 36 à 44%,

5 chaque GOS comportant une liaison glycosidique $\alpha(1\rightarrow2)$ à son extrémité non-réductrice ou portée par l'avant dernier glucose, excepté le GOS* marqué par un astérisque qui n'en contient pas.

10 14. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend un ou plusieurs prébiotiques en association avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

15 15. Composition pharmaceutique selon la revendication 14, caractérisée en ce qu'elle comprend un ou plusieurs prébiotiques choisis parmi les compositions d'oligosaccharides non digestibles comprenant des enchaînements d'oses identiques ou différents, et dont le degré de polymérisation varie entre 2 et 10, et de préférence entre 3 et 8.

20 16. Composition pharmaceutique selon la revendication 14 ou 15, caractérisée en ce que les oses des compositions oligosaccharidiques sont choisis parmi le glucose, le fructose, le galactose, le xylose, le mannose, le rhamnose et le fucose.

17. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 14 à 16, caractérisée en ce que les prébiotiques sont choisis parmi :

25 - les gluco-oligosaccharides (GOS), à savoir des polymères de glucose de formule générale $[O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl}]_n$ où n est un nombre entier de 2 à 10, et de préférence de 3 à 8, tels que les polymères de formule générale $[O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow2)]_n [O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow6)]_n [O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow4)]_n O-D\text{-glucopyranose}$ où n est un nombre entier de 1 à 10, et la position de la liaison $\alpha(1\rightarrow2)$ se situe soit à l'extrémité non réductrice, soit se situe en ramification sur l'avant dernier glucose de la chaîne, ou les polymères de type malto-oligosaccharides de formule générale $[O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow4)]_n$ où n est un nombre entier de 2 à 10, ou les isomalto-oligosaccharides de formule générale $[O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow6)]_n$ où n est un nombre entier de 2 à 10,

30

- les fructo-oligosaccharides (FOS) de formule générale O- α -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 2)-[O- β -D-fructofuranosyl-(1 \rightarrow 2)]_n ou [O- β -D-fructofuranosyl-(1 \rightarrow 2)]_m où n est un nombre entier de 2 à 9, et m est un nombre entier de 1 à 9,

5 - les galacto-oligosaccharides de formule générale O- α -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-[O- β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 6)]_n où n est un nombre entier de 2 à 5,

- les xylo-oligosaccharides de formule générale [O- β -xylofuranosyl-(1 \rightarrow 4)]_n où n est un nombre entier de 2 à 9,

10 - les oligosaccharides de soja tels que le raffinose de formule O- α -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 6)-O- α -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 2)-O- β -D-fructofuranoside et le stachyose de formule [O- α -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 6)]₂-O- α -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 2)-O- β -D-fructofuranoside,

- le lactulose de formule O- β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-O- β -D-fructofuranose,

- le lactosaccharose de formule O- β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-O- α -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 2)-O- β -D-fructofuranoside.

15

18. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 14 à 17, caractérisée en ce que les prébiotiques sont choisis parmi les gluco-oligosaccharides (GOS).

20

19. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 14 à 18, caractérisée en ce que la composition de gluco-oligosaccharides (GOS) est la suivante (teneur en matière sèche) :

- fructose : moins de 1%,

- glucose : moins de 4%,

25

- disaccharides (maltose, leucrose, sacharose) : de 9 à 11%,

- trisaccharides (panose, maltotriose) : de 9 à 11%,

- GOS de degré de polymérisation 4 : de 5 à 7%,

- GOS* de degré de polymérisation 4 : de 8 à 10%,

- GOS de degré de polymérisation 5 : de 18 à 22%,

30

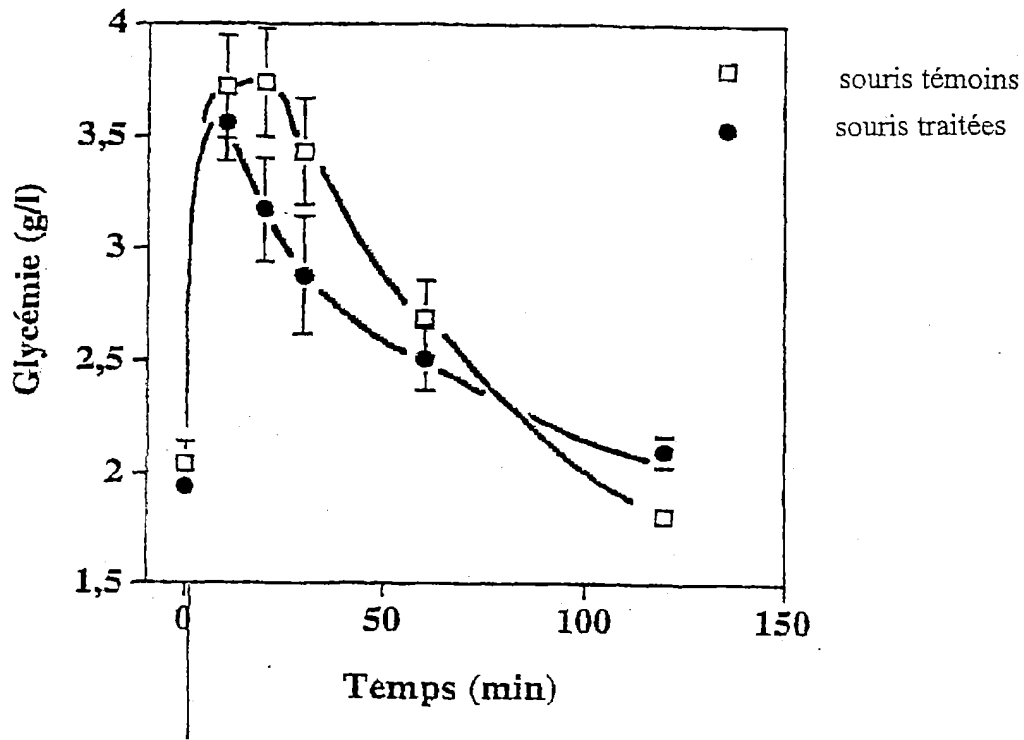
- GOS de degré de polymérisation supérieur à 5 : de 36 à 44%,

chaque GOS comportant une liaison glycosidique α (1 \rightarrow 2) à son extrémité non-réductrice ou portée par l'avant dernier glucose, excepté le GOS* marqué par un astérisque qui n'en contient pas.

20. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 14 à 19, caractérisée en ce qu'elle se présente sous une forme administrable par voie orale.

5 21. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 14 à 20, caractérisée en ce qu'elle est administrée à raison d'environ 10 à 30 g/jour, jusqu'à environ 100 g/jour dans le cas de l'utilisation de GOS.

Figure 1



injection intra-péritonéale de glucose

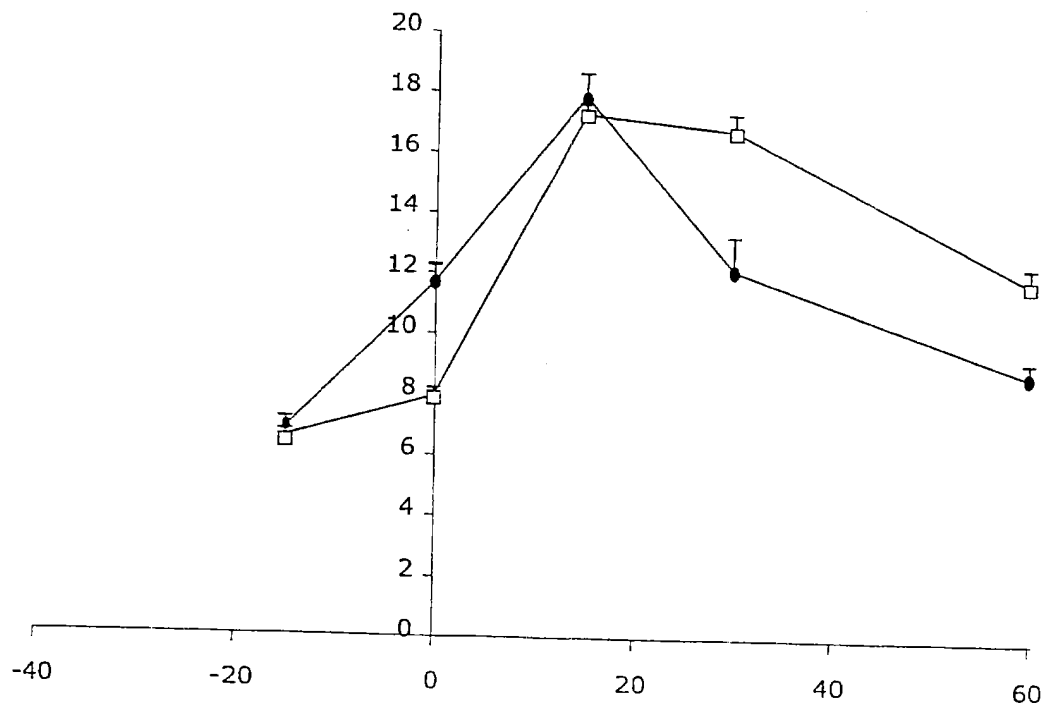


Figure 2