



(12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 27685 A1** (51) Cl. internationale : **A61K 35/74; A23L 1/30; C12N 1/20**
- (43) Date de publication : **02.01.2006**

-
- (21) N° Dépôt : **27666**
- (22) Date de Dépôt : **04.05.2004**
- (30) Données de Priorité : **21.12.2001 IT RM2001A000763**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/IT02/00812 19.12.2002**
- (71) Demandeur(s) : **ACTIAL FARMACÊUTICA LDA, Rua dos Ferreiros, 260, P-9000-082 Funchal (Madeira) (PT)**
- (72) Inventeur(s) : **DE SIMONE, Claudio**
- (74) Mandataire : **TMP AGENTS**

-
- (54) Titre : **NOUVELLE SOUCHE DE BACTERIE ACIDE LACTIQUE ET COMPOSITIONS COMESTIBLES, MEDICAMENTS ET PRODUITS VETERINAIRES LA CONTENANT**
- (57) Abrégé : L'INVENTION SE RAPPORTE À UNE NOUVELLE SOUCHE DE STREPTOCOCCUS THERMOPHILUS SSP. SALIVARIUS (DÉPOSÉE LE 4 DÉCEMBRE 2001 À LA DSMZ-DEUTSCHE SAMMLUNG VON MIKROORGANISMEN UND ZELLKULTUREN GMBH, BRAUNSCHWEIG, ALLEMAGNE, NUMÉRO D'ENREGISTREMENT DSM 14667) ET À DES COMPOSITIONS COMESTIBLES, À DES MÉDICAMENTS ET À DES PRODUITS VÉTÉRINAIRES LA CONTENANT. L'INVENTION CONCERNE AUSSI L'UTILISATION PARTICULIÈREMENT EFFICACE DE CETTE SOUCHE DANS LA PRÉVENTION/LE TRAITEMENT DE LA STÉATOSE HÉPATIQUE ET DE LA STÉATOSE HÉPATIQUE NON ALCOOLIQUE.

Nouvelle souche de Bactérie acide lactique et compositions comestibles, médicaments et produits vétérinaires la contenant.

La présente invention porte sur une souche biologique de streptocoque thermophile, sous espèce salivarius (CD8) déposée le 04 décembre 2001 à DSMZ – Deutsche Sammlung Von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Braunschweig, Allemagne, avec accession n° DSM 14667, et ses descendants et mutants.

La présente invention porte davantage sur des compositions comestibles, médicaments et produits vétérinaires contenant la nouvelle souche de CD8 comme principe actif (ou comme l'un des principes actifs) et l'utilisation de la souche précitée pour préparer les compositions comestibles, médicaments et produits vétérinaires pour la prévention/traitement de plusieurs signes de prévention et prédictive des états pathologiques potentiels ou des pathologies manifestement évidentes.

Concernant l'usage des compositions comestibles et des médicaments conformément à l'invention dans l'homme, leur action préventive ou de propos proprement curatif est principalement manifestée contre certaines maladies du foie, telle que le sténose hépatique (foie gros), dans le stéatose hépatique non alcoolique et l'encéphalopathie hépatique, contre certaines maladies maladie endocrine et métabolique telle que hyperinsulinémie, résistance à l'insuline, l'obésité, et également contre l'état infantile, tel l'autisme, trouble de déficit d'attention (TDA), et trouble de déficit d'attention/ hyperactif (TDAH).

Dans les cas d'animaux, les produits vétérinaires trouvent des applications utiles dans le traitement des pathologies hépatiques et des maladies endocrines et métaboliques.

Pour concision, dans le reste de la présente invention la référence concernera exclusivement la prévention / traitement de stéatose hépatique (gros foie) et le stéatose hépatique non alcoolique, également étant donné de la préventive particulière et l'efficacité curative des compositions comestibles et médicaments de la présente invention en ce qui concerne ces pathologies.

Le stéatose hépatique (ou gros foie) est définie comme accumulation excessive des lipides dans les hépatocytes, «l'accumulation excessive» signifie l'accumulation de lipide excédant 5% normal du poids du foie. Dans le stéatose hépatique macro- vésiculaire, des grandes gouttelettes de triglycérides gonflent les hépatocytes, le déplacement de leur noyau vers la périphérie des cellules, comme il se produit dans les adipocytes. Dans le stéatose hépatique micro-vésiculaire, les petites gouttelettes de triglycérides s'accumulent dans les hépatocytes, ayant le noyau dans la position centrale, et les hépatocytes adopte ensuite une apparence mousseuse.

Le stéatose hépatique, qui cause généralement une augmentation limitée dans l'aminotransférase du sérum (moins de 4 fois de la limite supérieure de la norme), est sérieusement identifié par les techniques de prise d'images tel que l'ultra-sonographie et la tomographie informatisée).

Ceci est diagnostiqué par biopsie hépatique après d'autres causes de maladie de foie (par exemple les infections par le virus d'hépatite B et le virus de l'hépatite C) sont exclus avec certitude.

Une fois tel mauvais traitement a été exclu, les facteurs étiologiques possibles suivants devraient être considérés :

Anomalie diététique	Obésité
	Alimentation parentérale totale
	Perte rapide du poids de corps
Médicaments	Oestrogènes
	Corticostéroïdes
	Amiodarone
Maladies métaboliques	Abétalipoprotéïnémie
	Hypobétalipoprotéïnémie
	Maladie de Wilson
	Maladie de Weber-Cristian
	Lipodystrophie des membres
Altérations chirurgicales du système gastro-intestinal	Pontage de jéjuno-iléon
	Résection étendue de la gastroplastie de l'intestin grêle

Aucune cause spécifique de stéatose hépatique non alcoolique n'a été trouvée. Dans le passé, le patient typique affecté par cette pathologie a été décrit comme sujet femelle, obèse, avec un excès en sucre dans le sang qui peut être causé par les diabètes. De plus, le patient peut présenter un excès de triglycérides de sang et souffrir de maladie coronaire, troubles thyroïdes et hypertension. Il a été récemment rapporté que les patients affectés par la stéatose hépatique non alcoolique ne correspondent pas toujours à cette image. Une étude a été réalisée à la fois sur des sujets mâles et sur des sujets femelles qui n'ont été pas trop gros, diabétique et n'avait pas un excès en triglycérides dans le sang. Un autre groupe de patients qui ont été diagnostiqués comme ayant de la stéatose hépatique non alcoolique compris des enfants âgés de 9 à 16 ans. La plupart d'eux étaient trop gros mais seulement deux sur trente ont souffert de diabète.

Il n'y a pas d'épreuves sur le sang qui rendent possible de diagnostiquer avec certitude la stéatose et la stéatose hépatique non alcoolique.

Les augmentations dans l'aminotransférases (aspartate transaminase AST et l'alanine transaminase ALT), lesquels ne peuvent pas aussi se produire, sont les seuls indicateurs biochimiques. Cependant elles sont communes dans les deux pathologies. Les valeurs biochimiques normales ont été trouvées dans les individus pathologiquement obèses dont les biopsies hépatiques ont indiqué la maladie progressive du foie.

Toutefois, le taux de AST/ALT peut être utile pour distinguer la stéatose hépatique non alcoolique de stéatose hépatique alcoolique, la pathologie dans laquelle les changements anatomopathologiques profonds dans le foie peuvent être causés par abus d'alcool (éthanol). Dans la stéatose alcoolique, le taux de AST/ALT est typiquement plus grand que 2 alors que dans la stéatose non alcoolique, les niveaux d'ALT sont plus hauts que ceux d'AST.

Actuellement, aucun traitement spécifique n'est connu pour la stéatose non alcoolique qui répond à l'approbation générale. Bien sûr, les patients qui sont obèses, diabétiques, et ont des

valeurs élevées de triglycérides dans le sang sont conseillés de perdre le poids et de maintenir leur diabète sous contrôle par adoption d'un régime hypocalorique, faible en graisse, aussi bien de prendre de l'insuline ou des médicaments pour abaisser le niveau de sucre du sang. Pour un examen exhaustive de pathogenèse, les aspects cliniques, le diagnostic et le traitement de NASH, voire Sheth S.G. et al., stéatohépatie non alcoolique, Ann. Intern. Med. 1997, 127-137, un article qui est incorporé pour référence dans la présente description.

Le manque de traitement efficace et généralement acceptable constitue un facteur de risque, car puisque le stéatose non inflammatoire est un état bénin, de 10 à 50% des patients affectés par le stéatose hépatique non alcoolique développent une fibrose progressive qui peut à son tour dégénérer en cirrhose, la onzième cause la plus commune de décès à l'Ouest, par exemple aux États-Unis.

Il semble par conséquent nécessaire d'avoir à notre disposition un moyen préventif efficace/curatif pour le traitement de stéatose hépatique et, en particulier, le stéatose hépatique non alcoolique, et il est par conséquent l'objectif de la présente invention pour rendre tel moyen disponible.

Conformément à l'invention, le moyen précité consiste à une souche nouvelle et biologiquement pure de streptocoque thermophile, sous espèce salivarius (CD8) déposée le 04 décembre 2001 à DSMZ – Deutsche Sammlung Von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Braunschweig, Allemagne, avec accession n° DSM 14667, et ses descendants et mutants.

L'invention porte également sur les compositions qui contiennent la souche précitée de Streptocoque comme principe actif, qui peut adopter la forme et exécute l'activité des produits comestibles ou supplément diététique, ou d'un médicament propre, ou produits vétérinaires, comme fonction d'action soutenant ou préventive, ou propre action thérapeutique, que les compositions sont destinées d'exécuter, selon les sujets particuliers auxquels il est projeté.

L'invention inclut également l'usage de la souche précitée pour préparer des compositions convenables à la prévention/ traitement des maladies hépatique, endocrine et métabolique, précédemment énumérées ou d'autisme et ADD ou ADHD, et une méthode préventive/ thérapeutique basée sur l'administration, de préférence par voie orale, des compositions précitées.

Bien qu'une interprétation des mécanismes par lesquels la nouvelle souche de Streptocoque CD8 exerce son action préventive/curative, il n'est pas nécessaire pour la compréhension et l'application pratique de la présente invention. Il peut être postulé que la progression de stéatose hépatique bénin et non alcoolique (NASH) est inhibée par les changements induits par le Streptocoque dans les signaux des cytokines inflammatoires, par amélioration de fonction de la barrière épithéliale et par inhibition de translocation d'autres bactéries de l'intestin. Ces mécanismes ne sont pas mutuellement exclusifs et il est probable que la nouvelle souche de Streptocoque est dotée d'activités multiples.

Les compositions basées sur la bactérie d'acide lactique qui a une action protectrice dans l'intestin, sont connues. Mais les compositions qui réduiraient ou contrarier le stéatose hépatique bénin ou le stéatose hépatique non alcoolique n'étaient pas connues.

Les compositions conformément à l'invention qui contient une quantité efficace de manière préventive ou thérapeutique de Streptocoque thermophile ssp. Salivarius (CD8) ou des ses descendants ou mutants peut être formulé comme compositions comestibles ou suppléments diététiques, comme les médicaments ou produits vétérinaires, dans lesquels le streptocoque précité est le seul gradient actif ou il est mélangé avec un gradient ou plusieurs gradients

actifs et/ou un excipient ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables. La sélection des excipients et de la plupart des méthodes appropriées de formulation dans le but de l'objectif particulier des compositions est à l'intérieur de champ des personnes qualifiées ordinaires dans la nourriture ou dans la technologie pharmaceutique.

Une composition préférée particulière contient une souche de streptocoque CD8 et une souche de Lactobacille brevis CD2. Cette dernière est déposée dans le DSMZ – Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Braunschweig, Allemagne, avec accession n° DSM 11988.

La composition précédente peut contenir de plus une souche sélectionnée de groupe comprenant Bifidobacterium infantis, Bifidobacterium breve, Bifidobacterium longum, Bifidobacterium bifidum, Lactobacille plantarum, Lactobacille casei, Lactobacille bulgaricus, Lactobacille acidophile ou leurs mélanges.

De plus, les compositions précédentes peuvent contenir au moins une des ingrédients suivants : vitamine E, Choline, acide Ursodéoxycholique, clofibrate, tiglitazone, gemfibrozil, bétaine, N-acétylcystéine, rosiglitazone, acides aminés basiques, L-carnitine ou un L-carnitine alkanyl inférieur ou leur sels pharmaceutiquement acceptables.

Les L-carnitines alkanyl inférieurs sont l'acétyle, propionyle et isovaléry L- carnitine, les sels pharmaceutiquement acceptables de L-carnitine sont la fumarate et le tartrate, dont les sels pharmaceutiquement acceptables de alkanyl L- carnitines sont le chlore, le fumarate et le galactarate.

Les compositions convenables pour l'administration orale peuvent être en forme de dose unique, par exemple des comprimés, capsules et paquets, ou en forme de poudres et granules ou, alternativement, en forme de suspensions ou émulsions.

Les comprimés et capsules peuvent contenir des relieurs, lubrifiants, stabilisateurs, matière colorante, agents de séparation, et les agents similaires. Les comprimés peuvent être enduits en utilisant des techniques bien connues.

Les compositions liquides peuvent être en forme de suspensions aqueuses ou huileuse, par exemple dans les huiles comestibles, ou peuvent être préparées comme requis par l'utilisateur, par dissolution ou suspension de préparation dans la forme de poudre ou granules dans l'eau ou dans d'autres solvants convenables.

Ces compositions liquides peuvent contenir des agents de suspension, des émulsifiants, préservatifs ou d'agents similaires.

Il est préférable pour les formes de dosage diverses décrites ci-dessus de contenir une quantité de Streptocoque thermophile ssp. Salivarius (CD8) suffisante pour que l'utilisateur, qui se conforme à un régime de dose qui est facile de suivre, peut prendre de 50 à 3 600 million de bactérie de souche par jour.

Nous décrivons maintenant les études cliniques dans lesquelles les patients avec stéatose hépatique non alcoolique ont été soumis. Le diagnostic de stéatose hépatique non alcoolique doit inclure l'exclusion de l'infection par le virus d'hépatite C (à savoir de l'anticorps du virus de l'hépatite C) et de l'infection par le virus de l'hépatite B (antigènes de surface de l'hépatite B). les niveaux de ceruloplasmine et de α -1 antitrypsine sont d'habitude normaux chez les personnes avec stéatose hépatique non alcoolique. Les paramètres d'auto-immunité sérologique (anticorps antimitochondrial, anticorps antinucléaire, anti-corps anti-muscle lisse, anticorps de muscle, et l'anticorps microsomal anti-foie/rein) sont négatifs chez les patients affectés par le stéatose hépatique non alcoolique, exception de certains patients qui ont un titre faible de positivité d'anticorps antinucléaire (la forme varie de 1:40 à 1:320).

Etudes clinique 1

Quatre vingt patients (10 hommes et quatorze femmes, d'âge moyen de 49 ± 12 ans) qui ont été diagnostiqués comme ayant l'état de stéatose hépatique non alcoolique sur la base des tests de sérum compatibles démontrant des valeurs élevées de l'alanine transaminase ont été soumis à cette étude. Tous les patients reçoivent par jour 1800 million de bactérie *Streptocoque thermophile ssp. Salivarius* (CD8) lyophilisé en forme de granules.

Les paramètres biochimiques de sérum, la mesure de poids de corps et le profil de lipide sont déterminés au moment de l'admission à l'étude et après 3 mois de thérapie. Douze patients sur vingt quatre (50%) sont obèses ($>20\%$ au dessus du poids de corps idéal). Onze patients utilisent l'hypoglycémie orale et/ou l'insuline ou ont des valeurs de glucose à jeun > 160 mg/dl.

Les valeurs de phosphatase alcaline moyennes de sérum (Alk. Phosph.), alanine transaminase (ALT) et le gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) après 3 mois de thérapie sont diminuées considérablement relatives aux valeurs de base à l'admission. ($T < 0.01$), comme indiqué dans le tableau suivant, dans lequel les valeurs sont exprimées par IU/l.

	Valeurs normales	Avant traitement	Après traitement
Alk. Phosph.	98-275	322 ± 83	214 ± 44
ALT	0-42	96 ± 21	38 ± 12
GGT	11-50	72 ± 23	41 ± 16

Aucun changement considérable n'a été détecté dans les triglycérides, cholestérol, et poids du corps. Les données indiquées dans le tableau montrent que le traitement de stéatose hépatique non alcoolique avec le streptocoque thermophile ssp. *Salivarius* (CD8) mène à une amélioration importante dans les niveaux de phosphatase alcalin, ALT et GGT, qui sont les enzymes de sérum indicatives des fonctions hépatiques telles que le cytolysse et le choléstase.

Etude clinique 2

Cinq patients ont été soumis à l'étude : deux mâles et trois femelles qui ont des niveaux élevés d'aspartate transaminase (AST) et l'alanine transaminase (ALT) et dans lesquels la biopsie hépatique a été effectuée qui révèle l'état de stéatose hépatique non alcoolique qui a été développé dans les six mois précédents leur soumission à l'étude. Ces patients n'ont pas montré des signes d'autres maladies chroniques du foie et ne sont pas pris des médicaments pour abaisser les triglycérides. Pour quatre mois, chaque patient a reçu 1800 milliard bactéries par jour des espèces suivantes.

- *Streptocoque thermophile ssp. Salivarius* (CD8)
- *Lactobacille brevis* (CD2)
- *Lactobacille plantarum*
- *Lactobacille casei*
- *Lactobacille bulgaricus*
- *Lactobacille acidophile*

Chaque gramme de composition a contenu:

- Streptocoque thermophile ssp. Salivarius (CD8) – 150 million
- Lactobacille brevis (CD2) – 10 million
- Lactobacille plantarum – 100 million
- Lactobacille casei – 10 million
- Lactobacille bulgaricus – 30 million
- Lactobacille acidophile – 30 million

Les niveaux de sérum de AST et ALT ont été mesurés par l'entrée d'étude et à la seizième semaine.

L'étude a été accomplie par tous cinq patients sans aucune des réactions négatives qui sont manifestées.

Les résultats de l'étude sont présentés dans le tableau suivant dans lequel les résultats sont exprimés par IU/l.

	Valeurs normales	Avant traitement	Après traitement
AST	0-40	109 ± 23	45 ± 19
ALT	0-42	114 ± 29	48 ± 18

Ni dans cette étude les changements trouvés dans le profil de lipide (cholestérolémie, triglycérides) confirmant la spécificité d'action de la composition précédente contenant Streptocoque thermophile ssp. Salivarius (CD8) en association avec autre bactérie d'acide lactique. La composition a été formulée donc comme d'exposer, dans la combinaison, les propriétés de Streptocoque thermophile ssp. Salivarius (par exemple de Lactobacille brevis CD2, voire l'application du brevet international WO 99/42568).

Revendications

1. Une souche biologique pure de streptocoque thermophile ssp. Salivarius (CD8) déposée le 04 décembre 2001 au DSMZ – Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Braunschweig, Allemagne, avec accession No. DSM 14667 et ses descendants et mutants.
2. Une composition contenant une souche de streptocoque thermophile ssp. Salivarius ou ses descendants ou mutants.
3. La composition de la demande 2, contenant, en outre, une souche de Lactobacille brevis CD2 déposée au DSMZ – Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Braunschweig, Allemagne, avec accession No. DSM 11988 et ses descendants et mutants.
4. La composition de la demande 3, contenant, en outre, une souche du groupe comprenant Bifidobacterium infantis, Bifidobacterium breve, Bifidobacterium longum, Bifidobacterium bifidum, Lactobacille plantarum, Lactobacille casei, Lactobacille bulgaricus, Lactobacille acidophile ou leurs mélanges.
5. La composition des demandes 2- 4, contenant, en outre, au moins un des ingrédients suivants, vitamine E, choline, acide ursodéoxycholique, chlofibrate, tiglitazone, gemfibrozile, bétaine, N-acétylcystéine, rosiglitazone, acides aminés basiques, L-carnitine ou un L-carnitine alkanyle inférieur ou leur sels pharmaceutiquement acceptables.
6. L'utilisation de la souche de streptocoque thermophile ssp. Salivarius (CD8) déposée le 04 décembre 2001 au DSMZ – Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Braunschweig, Allemagne, avec accession No. DSM 14667 ou ses descendants ou mutants pour préparer une composition comestible pour la préparation/ traitement de stéatose hépatique non alcoolique, foie gras, encéphalopathie hépatique, résistance à l'insuline, hyperinsulinémie, obésité, autisme, déficit d'attention et déficit/hyperactivité d'attention.
7. L'utilisation de la souche de streptocoque thermophile ssp. Salivarius (CD8) déposée le 04 décembre 2001 au DSMZ – Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Braunschweig, Allemagne, avec accession No. DSM 14667 ou ses descendants ou mutants pour préparer un médicament qui peut être administré par voie orale ou entéral pour la préparation/ traitement de stéatose hépatique non alcoolique, foie gras, encéphalopathie hépatique, résistance à l'insuline, hyperinsulinémie, obésité, autisme, déficit d'attention et déficit/hyperactivité d'attention.
8. L'utilisation de la souche de streptocoque thermophile ssp. Salivarius (CD8) déposée le 04 décembre 2001 au DSMZ – Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Braunschweig, Allemagne, avec accession No. DSM 14667 ou ses descendants ou mutants pour préparer un produit vétérinaire pour la préparation/traitement de stéatose hépatique non alcoolique, foie gras, résistance à l'insuline, hyperinsulinémie et obésité.
9. L'utilisation du mélange d'une souche de streptocoque thermophile ssp. Salivarius (CD8) déposée le 04 décembre 2001 au DSMZ – Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Braunschweig, Allemagne, avec accession No. DSM 14667 ou ses descendants ou mutants et d'une souche de Lactobacille brevis CD2 déposée au DSMZ – Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und

Zellkulturen GmbH, Braunschweig, Allemagne, avec accession No. DSM 11988 ou ses descendants ou mutants pour préparer une composition comestible pour la préparation/traitement de stéatose hépatique non alcoolique, foie gras, encéphalopathie hépatique, résistance à l'insuline, hyperinsulinémie, obésité, autisme, déficit d'attention et déficit/hyperactivité d'attention.

10. L'utilisation d'un mélange d'une souche de streptocoque thermophile ssp. *Salivarius* (CD8) déposée le 04 décembre 2001 au DSMZ – Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Braunschweig, Allemagne, avec accession No. DSM 14667 ou ses descendants ou mutants et d'une souche de *Lactobacille brevis* CD2 déposée au DSMZ – Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Braunschweig, Allemagne, avec accession No. DSM 11988 ou ses descendants ou mutants pour préparer un médicament qui peut être administré par voie orale ou entérale pour la préparation/traitement de stéatose hépatique non alcoolique, foie gras, encéphalopathie hépatique, résistance à l'insuline, hyperinsulinémie, obésité, autisme, déficit d'attention et déficit/hyperactivité d'attention.
11. L'utilisation d'un mélange d'une souche de streptocoque thermophile ssp. *Salivarius* (CD8) déposée le 04 décembre 2001 au DSMZ – Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Braunschweig, Allemagne, avec accession No. DSM 14667 ou ses descendants ou mutants et d'une souche de *Lactobacille brevis* CD2 déposée au DSMZ – Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Braunschweig, Allemagne, avec accession No. DSM 11988 ou ses descendants ou mutants pour préparer un produit vétérinaire pour la préparation/traitement de stéatose hépatique non alcoolique, foie gras, résistance à l'insuline, hyperinsulinémie, obésité.
12. L'utilisation comme dans les demandes 9-11, où le mélange contient en outre une souche de *Bifidobactérium infantis*, *Bifidobactérium breve*, *Bifidobactérium longum*, *Bifidobactérium bifidum*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacille casei*, *Lactobacille bulgaricus*, *Lactobacille acidophile* ou les mélange.
13. L'utilisation comme dans les demandes 6-7-9, où la composition comestible ou médicament peut être administrer à l'utilisateur, de 50 à 3600 million de bactérie de souche de streptocoque thermophile ssp. *Salivarius* (CD8) déposée le 04 décembre 2001 au DSMZ – Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Braunschweig, Allemagne, avec accession No. DSM 14667 ou ses descendants ou mutants.
14. Une méthode de prévention/traitement de stéatose hépatique non alcoolique, foie gras, encéphalopathie hépatique, résistance à l'insuline, hyperinsulinémie, obésité, autisme, déficit d'attention et déficit/hyperactivité d'attention par administration à un individu qui nécessite une quantité efficace d'une composition comestible ou d'un médicament contenant une souche de streptocoque thermophile ssp. *Salivarius* (CD8) déposée le 04 décembre 2001 au DSMZ – Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Braunschweig, Allemagne, avec accession No. DSM 14667.
15. La méthode de la demande 14 où la composition comestible ou le médicament contient en outre une souche de *Lactobacille brevis* (CD2) déposée au DSMZ – Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Braunschweig, Allemagne, avec accession No. DSM 11988 ou ses descendants ou mutants.
16. La méthode de la demande 15 où la composition comestible ou le médicament contient en outre une souche sélectionnée du groupe qui comprend *Bifidobactérium*

infantis, Bifidobactérium breve, Bifidobactérium longum, Bifidobactérium bifidum, Lactobacille plantarum, Lactobacille casei, Lactobacille bulgaricus, Lactobacille acidophile ou leur mélanges.

17. La méthode des demandes 14-16 où la quantité efficace de composition comestible ou de médicament contient 50-3600 million de bactérie de la souche de Streptocoque thermophile ssp. salivarius (CD8) déposée le 04 décembre 2001 au DSMZ – Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Braunschweig, Allemagne, avec accession No. DSM 14667 par jour.