

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①① N° de publication : **2 878 747**  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

②① N° d'enregistrement national : **04 12862**

⑤① Int Cl<sup>8</sup> : A 61 K 31/202 (2006.01), A 61 K 36/00, 35/60, A 61 P 3/06

①②

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 03.12.04.

③⑦ Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la demande : 09.06.06 Bulletin 06/23.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du présent fascicule*

⑥⑦ Références à d'autres documents nationaux apparentés :

⑦① Demandeur(s) : *PIERRE FABRE MEDICAMENT  
Société anonyme — FR.*

⑦② Inventeur(s) : GARDETTE JEAN.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : REGIMBEAU.

⑤④ UTILISATION D'ACIDE(S) GRAS OMEGA-3 POUR LE TRAITEMENT DE L'HYPERCHOLESTEROLEMIE CAUSEE PAR UN TRAITEMENT ANTI-RETROVIRAL CHEZ LES PATIENTS INFECTES PAR LE VIH.

⑤⑦ La présente invention a pour objet l'utilisation d'acide(s) gras oméga-3 ou d'une source marine et/ou végétale d'acide(s) gras oméga-3, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de l'hypercholestérolémie causée par un traitement anti-rétroviral chez un patient infecté par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH), par limitation de la fraction non-HDL des lipoprotéines circulantes, ainsi qu'un produit de combinaison comprenant au moins un acide gras oméga-3 et au moins un agent anti-rétroviral pour une utilisation simultanée, séparée ou étalée dans le temps.

FR 2 878 747 - A1



La présente invention concerne l'utilisation d'acide(s) gras oméga-3 pour le traitement de l'hypercholestérolémie causée par un traitement anti-rétroviral chez des patients infectés par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH).

- 5 La présente invention concerne également un produit comprenant au moins un acide gras oméga-3 et au moins un agent anti-rétroviral, comme produit de combinaison pour l'utilisation simultanée, séparée ou étalée dans le temps pour le traitement de l'hypercholestérolémie causée par un traitement anti-rétroviral chez un patient infecté par le VIH.

10

Bien que les traitements anti-rétroviraux permettent aujourd'hui de diminuer considérablement la mortalité chez les patients infectés par le VIH, ils provoquent très souvent chez ces patients divers troubles métaboliques, notamment des troubles du métabolisme lipidique, tels que l'hyperlipidémie et en particulier  
15 l'hypercholestérolémie.

Cette hyperlipidémie secondaire serait due à une activation hépatique provoquée par les anti-protéases utilisées lors du traitement anti-rétroviral.

- 20 Les troubles du métabolisme lipidique peuvent entraîner des complications cardiovasculaires graves lorsqu'ils se prolongent dans le temps. Ils peuvent ainsi sérieusement diminuer l'espérance de vie des patients recevant un traitement anti-rétroviral, s'ils ne sont pas contrôlés.

- 25 Le diagnostic de l'hyperlipidémie repose sur un bilan lipidique sanguin qui comprend notamment la mesure du cholestérol total plasmatique (CT) et la mesure des triglycérides totaux plasmatiques (TG).

- Le cholestérol et les triglycérides ne sont pas transportés tels quels dans le plasma  
30 sanguin. Ces substances très hydrophobes ont besoin d'un système de transport spécialisé qui permette leur solubilisation.

Les lipoprotéines riches en triglycérides (TRL) sont d'origine hépatique ou intestinale. Ces lipoprotéines comportent à la fois des triglycérides et du cholestérol (libre ou estérifié). La perte progressive des triglycérides sous l'effet  
5 de la lipoprotéine lipase et de la lipase hépatique conduit à la formation de lipoprotéines enrichies relativement en cholestérol, plus petites et plus denses (IDL pour « Intermediate Density Lipoprotein » et LDL pour « Low Density Lipoprotein »).

10 Des fragments de l'enveloppe phospholipido-protéique de ces TRL, associées à du cholestérol libre, se détachent, donnant naissance à des particules de haute densité : les HDL (« High Density Lipoprotein »).

Ainsi, le devenir métabolique des TRL conduit naturellement à une  
15 augmentation de la disponibilité plasmatique des LDL et des HDL. Dans les conditions physiologiques, la captation de ces particules lipoprotéiques permet le maintien d'un niveau stable de deux classes riches en cholestérol (LDL et HDL).

20 En cas d'excès de VLDL (« Very Low Density Lipoprotein » ; TRL d'origine hépatique) la transformation rapide par la lipoprotéine lipase conduit à une augmentation au moins transitoire de ces fractions riches en cholestérol, LDL et HDL. La relation inverse entre niveaux de HDL-cholestérol et triglycérides plasmatiques a été établie depuis de nombreuses années.

25

Réduire le taux de LDL a longtemps été l'objectif principal des traitements contre l'hypercholestérolémie. Toutefois, il semblerait que d'autres lipoprotéines jouent un rôle important dans le développement des maladies cardiovasculaires.

30 Des études récentes ont montré que la fraction non-HDL des lipoprotéines circulantes (qui comprend les LDL, IDL et VLDL) représente le facteur de risque

majeur pour certaines maladies cardiovasculaires, comme par exemple l'infarctus du myocarde ou l'athérosclérose.

Les acides gras oméga-3 ont des propriétés hypotriglycéridémiantes bien établies.  
5 Les mécanismes d'action de cet effet ont été en partie précisés par les travaux de l'équipe de Brown et Goldstein. Ces substances régulent l'expression des gènes impliqués dans la synthèse hépatique des stérols et des acides gras.

Etant donné le système de transport des lipides circulants dans le plasma, il est  
10 impossible de modifier l'un des constituants fondamentaux (triglycérides, cholestérol, phospholipides, etc.) sans modifier les autres paramètres.

Si l'effet des acides gras oméga-3 sur les triglycérides est bien établi, l'effet bénéfique de ces mêmes substances sur le métabolisme du cholestérol circulant n'a, à ce jour,  
15 jamais été prouvé. Le plus souvent, dans la population générale hyperlipidémique, les acides gras oméga-3 tendent à faire augmenter le cholestérol et en particulier sa fraction liée aux LDL, athérogènes, surtout lors des traitements à court terme.

De façon inattendue, la Demanderesse a découvert que l'administration d'acides gras  
20 oméga-3, à des patients infectés par le VIH et recevant un traitement anti-rétroviral, permet de maintenir leur niveau en cholestérol plasmatique ou d'en limiter l'augmentation. Plus précisément, l'administration d'acides gras oméga-3 permet de maintenir ou de limiter la fraction non-HDL des lipoprotéines circulantes.

25 Ainsi, chez les patients infectés par le VIH qui reçoivent un traitement anti-rétroviral, les acides gras oméga-3 peuvent être utilisés pour prévenir ou traiter l'hypercholestérolémie que cause ce traitement anti-rétroviral, en particulier lorsque les régimes alimentaires, les exercices physiques ou le changement de traitement anti-rétroviral s'avèrent sans effets bénéfiques sur le métabolisme du cholestérol.

La présente invention a pour objet l'utilisation d'acide(s) gras oméga-3 ou d'une source marine et/ou végétale d'acide(s) gras oméga-3, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de l'hypercholestérolémie causée par un traitement anti-rétroviral chez un patient infecté par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH), par limitation de la fraction non-HDL des lipoprotéines circulantes.

On entend par traitement de l'hypercholestérolémie causée par un traitement anti-rétroviral, le traitement préventif ou curatif de cette hypercholestérolémie.

On entend par traitement préventif de l'hypercholestérolémie, un traitement qui est destiné à prévenir l'apparition de l'hypercholestérolémie, c'est-à-dire maintenir le taux de cholestérol total plasmatique à un taux inférieur ou égal à environ 2 g/l.

On entend par traitement curatif de l'hypercholestérolémie, un traitement qui est destiné à réduire le taux de cholestérol total plasmatique à un taux inférieur ou égal à environ 2 g/l.

L'invention a en particulier pour objet la préparation d'un médicament destiné au traitement préventif de l'hypercholestérolémie causée par un traitement anti-rétroviral chez un patient infecté par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH).

Les acides gras oméga-3 sont des acides gras polyinsaturés qui possèdent une liaison double située à trois atomes de Carbone de l'extrémité méthyle de la molécule. Ils participent à l'élaboration d'acides gras hautement insaturés et d'eicosanoïdes de série 3. Ces substances jouent un rôle central au niveau des membranes cellulaires et interviennent dans de nombreux processus biochimiques de l'organisme : la régulation de la tension artérielle, l'élasticité des vaisseaux, les réactions immunitaires et anti-inflammatoires, l'agrégation des plaquettes sanguines, etc.

Dans cette famille, seul l'acide alpha-linolénique (ALA) est dit «essentiel». En effet, les autres acides gras oméga-3 peuvent être fabriqués par le corps à partir de l'ALA. Il est particulièrement présent dans les graines de lin et leur huile, dans les  
5 graines de chanvre et leur huile ainsi que dans l'huile de canola et de soya.

L'acide eicosapentanoïque (EPA) est un acide gras synthétisé à partir de l'ALA, mais qui peut aussi être puisé directement dans quelques aliments, notamment certains poissons gras. L'EPA se transforme en eicosanoïdes de série 3, qui, entre  
10 autres choses, contribuent à la protection des artères et du cœur et ont des effets anti-inflammatoires et anti-allergiques.

L'acide docosahexanoïque (DHA) est un autre dérivé de la transformation des oméga-3. Il est également présent dans les produits marins, particulièrement dans  
15 certains poissons gras. Il joue un rôle fondamental dans le développement du cerveau et de la rétine ainsi que dans la formation de motilité des spermatozoïdes.

Dans le cadre de la présente invention, les acides gras oméga-3 sont avantageusement choisis parmi l'acide alpha-linolénique (ALA), l'acide  
20 eicosapentanoïque (EPA), l'acide docosahexanoïque (DHA), l'acide docosapentanoïque (DPA) et l'acide stéaridonique, ainsi que leurs mélanges.

La source végétale d'acide(s) gras oméga-3 est avantageusement choisie parmi l'huile et les graines de lin, l'huile et les graines de chanvre, l'huile et les graines de  
25 citrouille, l'huile de soja, l'huile de canola et/ou l'huile de pépins de cassis.

La source marine d'acide(s) gras oméga-3 est avantageusement choisie parmi les huiles extraites de la chair de poisson tel que le maquereau, le saumon, le hareng, les sardines, le thon ou la truite, l'huile de krill et/ou l'huile de phoque.

Les acides gras en oméga-3, ou leur source marine et/ou végétale, peuvent être administrés par voie orale, notamment en tant que supplément alimentaire, ou par voie parentérale (par injection).

- 5   Avantageusement, la prise d'acides gras en oméga-3 par le patient sera couplée à un régime alimentaire ou à des exercices physiques destinés à réduire le taux de cholestérol plasmatique.

De préférence, on utilisera une huile naturelle de chair de poisson, par exemple  
10   titrée à 30 % d'acides gras en oméga-3, comme l'huile commercialisée en France sous le nom MAXEPA<sup>®</sup> sous forme de capsule pour administration par voie orale dont 1 g d'huile contient 180 mg d'EPA et 120 mg de DHA.

Dans le cadre de la présente invention, on entend par traitement anti-rétroviral, un  
15   traitement contre l'infection à VIH qui utilise les inhibiteurs de la transcriptase inverse (ITI) et/ou les antiprotéases (AP).

Les ITI interviennent dans la cellule pour entraver l'action d'une enzyme virale, la transcriptase inverse, et empêcher ainsi la transcription de l'ARN du virus en ADN  
20   viral qui parasite l'ADN de la cellule hôte.

Les AP agissent à un autre stade de la reproduction du VIH en s'attaquant à l'activité de la protéase, enzyme virale qui permet la maturation des nouveaux virus créés par la cellule infectée. Grâce à l'action des antiprotéases (qui sont jusqu'à  
25   1000 fois plus puissantes que les inhibiteurs de la TI), la cellule produit des virions immatures incapables d'infecter de nouvelles cellules.

Le traitement anti-rétroviral selon la présente invention peut utiliser un ou plusieurs inhibiteurs de la transcriptase inverse (ITI), éventuellement en association avec un  
30   ou plusieurs antiprotéases (AP).

Ainsi, le traitement anti-rétroviral selon la présente invention peut être une bithérapie, c'est-à-dire utiliser une association de deux ITI, ou une trithérapie, c'est-à-dire utiliser une association d'une AP à deux ITI, ou encore une multithérapie anti-rétrovirale, c'est-à-dire une association de un ou plusieurs AP avec un ou  
5 plusieurs ITI, classiquement une association de 4 produits.

Avantageusement, les acides gras oméga-3 seront administrés à raison de 1 à 3 g/j, de préférence environ 2 g/j.

10 L'utilisation des acides gras oméga-3 selon l'invention s'avère particulièrement efficace chez des patients infectés par le VIH recevant un traitement anti-rétroviral et souffrant d'une hyperlipidémie avec hypertriglycémie prédominante causée par ce traitement anti-rétroviral.

15 La présente invention a également pour objet un produit comprenant au moins un acide gras oméga-3 ou une source marine et/ou végétale d'acide(s) gras oméga-3 et au moins un agent anti-rétroviral, comme produit de combinaison pour une utilisation simultanée, séparée ou étalée dans le temps pour le traitement de l'hypercholestérolémie causée par un traitement anti-rétroviral chez un patient  
20 infecté par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH), par limitation de la fraction non-HDL des lipoprotéines circulantes.

Avantageusement, l'acide gras oméga-3 est choisi parmi l'acide alpha-linoléique (ALA), l'acide eicosapentanoïque (EPA), l'acide docosahexanoïque (DHA), l'acide  
25 docosapentanoïque (DPA) et l'acide stéaridonique, ainsi que leurs mélanges.

Avantageusement, la source végétale d'acide(s) gras oméga-3 est choisie parmi l'huile et les graines de lin, l'huile et les graines de chanvre, l'huile et les graines de citrouille, l'huile de soja, l'huile de canola et/ou l'huile de pépins de cassis.

Avantageusement, la source marine d'acide(s) gras oméga-3 est choisie parmi les huiles extraites de la chair de poisson, tel que le maquereau, le saumon, le hareng, les sardines, le thon ou la truite, l'huile de krill et/ou l'huile de phoque.

- 5 Selon la présente invention, l'agent anti-rétroviral est choisi notamment parmi les inhibiteurs de la transcriptase inverse (ITI) et les antiprotéases (AP), ainsi que leurs associations.

Les ITI peuvent être choisis parmi la zidovudine, la didanosine, la zalcitabine, la lamiduvine, la néviparine, la delavirdine et l'éfavirenz, ainsi que leurs associations, 10 et les AP peuvent être choisis parmi le ritonavir, l'indinavir, le saquinavir et le sulfonavir, ainsi que leurs associations.

Comme indiqué précédemment, l'acide gras oméga-3 ou une source animale et/ou 15 végétale de celui-ci et l'agent anti-rétroviral compris dans le produit de combinaison selon l'invention peuvent être utilisés simultanément, séparément ou de manière étalée dans le temps.

Simultanément fait référence à une co-administration. Dans ce cas, ces deux 20 composantes essentielles peuvent être mélangées préalablement à l'administration ou peuvent être administrées en même temps. Il est également possible de les administrer séparément, c'est à dire l'une après l'autre, quelle que soit la composante du produit de combinaison selon l'invention administrée en premier. Enfin, on peut avoir recours à un mode d'administration étalé dans le temps ou intermittent qui 25 s'arrête et reprend à intervalle régulier ou non. Les voies et les sites d'administration des deux composantes peuvent être différents.

Comme indiqué précédemment, les acides gras oméga-3, ou leur source animale et/ou végétale, sont en général administrés par voie orale, notamment en tant que 30 supplément alimentaire, ou par voie parentérale.

De préférence, on utilisera dans le produit de combinaison une huile naturelle de poisson, par exemple titrée à 30 % en acide gras oméga-3 comme celle commercialisée en France sous le nom MAXEPA®.

5 Les agents anti-rétroviraux sont en général administrés par voie orale.

De manière préférée, les acides gras oméga-3 sont administrés après le début du traitement anti-rétroviral si on vise à traiter l'hypercholestérolémie, ou avant le début du traitement anti-rétroviral si on vise à prévenir l'hypercholestérolémie.

10

Avantageusement, le produit de combinaison selon l'invention contient la dose journalière efficace en acide gras oméga-3, de préférence entre 1 et 3 g d'acides gras oméga-3. La quantité en acides gras oméga-3 comprise dans le produit de combinaison varie en fonction de différents paramètres, par exemple l'individu à

15 traiter ou la nature du traitement, à savoir si celui-ci est préventif ou curatif.

S'agissant des agents anti-rétroviraux, la quantité adéquate sera celle habituellement utilisée dans les traitements d'infections à VIH.

20 La présente invention est illustrée par les exemples suivants.

### Exemples

A) Des travaux réalisés sur un modèle de souris dont le régime a été enrichi en

25 acides gras oméga-3 ont montré :

- une accélération du turn-over des Lipoprotéines de Haute densité (HDL),
  - une augmentation de l'efflux de cholestérol à partir des cellules périphériques de l'organisme,
  - une augmentation de l'expression des récepteurs SR-B1 participant au
- 30 captage des HDL au niveau hépatique,

- une augmentation de l'expression du gène régulant l'expression de la 7 $\alpha$ -hydroxylase et de la sterol15 $\alpha$ -hydroxylase, responsable de la dégradation du cholestérol,
- une augmentation de l'élimination fécale de stérols qui est multipliée par deux chez les animaux traités.

L'ensemble de ces éléments conduits à la déplétion en cholestérol de l'organisme des animaux traités et participe au pouvoir anti-athéromateux des acides gras en oméga-3.

10

B) La réalisation d'une étude clinique, chez des patients porteurs du VIH, traités par polythérapie antirétrovirale et souffrant d'une hypertriglycémie prédominante, a montré la réalité du processus de régulation sur les niveaux de cholestérol circulant par les acides gras oméga-3, le groupe traité maintenant son niveau de cholestérol alors que le groupe placebo avait des chiffres qui augmentaient malgré le régime poursuivi tout au long de l'essai.

La prise quotidienne de 6 grammes d'une huile concentrée à 30 % en acides gras oméga-3 (EPA et DHA) chez des patients porteurs d'une infection à VIH et traités par polythérapie antirétrovirale, ayant une hyperlipidémie avec hypertriglycémie prédominante, a permis au bout de 8 semaines de traitement une réduction de la triglycémie totale associée à une stabilisation du niveau de cholestérol par rapport au placebo. Cette stabilisation du niveau de cholestérol concerne la fraction non-HDL des lipoprotéines circulantes, comme en témoigne la légère augmentation du HDL-Cholestérol durant cette étude dans le groupe traité par l'actif.

25

Ainsi, les acides gras oméga-3 influencent dans un sens positif le métabolisme du cholestérol plasmatique dans le cadre précis des patients porteurs d'une infection à VIH et traités par polythérapie antirétrovirale, ayant une hyperlipidémie avec hypertriglycémie prédominante.

## REVENDEICATIONS

1. Utilisation d'acide(s) gras oméga-3 ou d'une source marine et/ou végétale  
5 d'acide(s) gras oméga-3, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de l'hypercholestérolémie causée par un traitement anti-rétroviral chez un patient infecté par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH), par limitation de la fraction non-HDL des lipoprotéines circulantes.
- 10 2. Utilisation selon la revendication 1, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement préventif de l'hypercholestérolémie causée par un traitement anti-rétroviral chez un patient infecté par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH).
- 15 3. Utilisation selon les revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que les acides gras oméga-3 sont choisis parmi l'acide alpha-linoléique (ALA), l'acide eicosapentanoïque (EPA), l'acide docosahexanoïque (DHA), l'acide docosapentanoïque (DPA) et l'acide stéaridonique, ainsi que leurs mélanges.
- 20 4. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que la source végétale d'acide(s) gras oméga-3 est choisie parmi l'huile et les graines de lin, l'huile et les graines de chanvre, l'huile et les graines de citrouille, l'huile de soja, l'huile de canola et/ou l'huile de pépins de cassis.
- 25 5. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que la source marine d'acide(s) gras oméga-3 est choisie parmi les huiles extraites de la chair de poisson tel que le maquereau, le saumon, le hareng, les sardines, le thon ou la truite, l'huile de krill et/ou l'huile de phoque.

6. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que le patient infecté par le VIH reçoit un traitement anti-rétroviral et souffre d'une hyperlipidémie avec hypertriglycémie prédominante causée par ce traitement anti-rétroviral.
- 5
7. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que le traitement anti-rétroviral est une bithérapie, une trithérapie ou une multithérapie anti-rétrovirale.
- 10
8. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que le traitement anti-rétroviral utilise un ou plusieurs inhibiteurs de la transcriptase inverse (ITI), éventuellement en association avec un ou plusieurs antiprotéases (AP).
- 15
9. Produit comprenant au moins un acide gras oméga-3 ou une source marine et/ou végétale d'acide(s) gras oméga-3 et au moins un agent anti-rétroviral, comme produit de combinaison pour une utilisation simultanée, séparée ou étalée dans le temps pour le traitement de l'hypercholestérolémie causée par un traitement anti-rétroviral chez un patient infecté par le Virus de l'Immunodéficience Humaine
- 20
- (VIH), par limitation de la fraction non-HDL des lipoprotéines circulantes.
10. Produit selon la revendication 9, caractérisé en ce que l'acide gras est choisi parmi l'acide alpha-linoléique (ALA), l'acide eicosapentanoïque et l'acide docosahexanoïque (DHA), l'acide docosapentanoïque (DPA) et l'acide stéaridonique, ainsi que leurs mélanges.
- 25
11. Produit selon les revendications 9 ou 10, caractérisé en ce que la source végétale d'acide(s) gras oméga-3 est choisie parmi l'huile et les graines de lin, l'huile et les graines de chanvre, l'huile et les graines de citrouille, l'huile de soja, l'huile de canola et/ou l'huile de pépins de cassis.
- 30

12. Produit selon les revendications 9 ou 10, caractérisé en ce que la source marine d'acide(s) gras oméga-3 est choisie parmi les huiles extraites de la chair de poisson, tel que le maquereau, le saumon, le hareng, les sardines, le thon ou la truite, l'huile de krill et/ou l'huile de phoque.

5

13. Produit selon l'une quelconque des revendications 9 à 12, caractérisé en ce que l'agent anti-rétroviral est choisi parmi les inhibiteurs de la transcriptase inverse (ITI) et les antiprotéases (AP), ainsi que leurs associations.

10 14. Produit selon la revendication 13, caractérisé en ce que les inhibiteurs de la transcriptase inverse sont choisis parmi la zidovudine, la didanosine, la zalcitabine, la lamiduvine, la néviparine, la delavirdine et l'éfavirenz, ainsi que leurs associations.

15 15. Produit selon la revendication 13, caractérisé en ce que les antiprotéases sont choisis parmi le ritonavir, l'indinavir, le saquinavir et le sulfinavir, ainsi que leurs associations.

20



**RAPPORT DE RECHERCHE  
PRÉLIMINAIRE**  
établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement  
national

FA 658542  
FR 0412862

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	BUCCOLIERO GIOVANNI ET AL: "[Myocardial infarction in the course of antiretroviral therapy with protease inhibitor]" RECENTI PROGRESSI IN MEDICINA. JUN 2003, vol. 94, no. 6, juin 2003 (2003-06), pages 264-266, XP008049919 ISSN: 0034-1193 * abrégé * * page 266, alinéa 2 - alinéa 3 *	1-15	A61P3/06 A61K35/78 A61K35/60 A61K31/202
X	US 2004/106591 A1 (PACIORETTY LINDA M ET AL) 3 juin 2004 (2004-06-03)	1-8	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)  A61K
Y	* abrégé * * alinéa [0005] * * alinéa [0016] * * alinéa [0019] - alinéa [0020] * * alinéa [0029] * * alinéa [0059] * * revendications 1-3,21-23 *	9-15	
X	EP 1 157 692 A (QUATEX N.V) 28 novembre 2001 (2001-11-28)	1-8	A61K
Y	* abrégé * * alinéa [0023] * * revendications 1-5,11-13,21,22 *	9-15	
X	DE 199 56 400 A1 (SAGREDOS, ANGELOS) 13 juin 2001 (2001-06-13)	1-8	A61K
Y	* page 1, ligne 34 - ligne 43 * * revendication 22 *	9-15	
	----- -/--		
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
19 juillet 2005		Langer, 0	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		T : théorie ou principe à la base de l'invention	
X : particulièrement pertinent à lui seul		E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure.	
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie		D : cité dans la demande	
A : arrière-plan technologique		L : cité pour d'autres raisons	
O : divulgation non-écrite		.....	
P : document intercalaire		& : membre de la même famille, document correspondant	

2  
EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)



**RAPPORT DE RECHERCHE  
PRÉLIMINAIRE**

établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement  
national

FA 658542  
FR 0412862

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	MCCARTY M F: "Iatrogenic lipodystrophy in HIV patients - The need for very-low-fat diets" MEDICAL HYPOTHESES 2003 UNITED KINGDOM, vol. 61, no. 5-6, 2003, pages 561-566, XP008049914 ISSN: 0306-9877	1-8	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)
Y	* abrégé * * page 561, alinéa 1 * * page 563, colonne de droite, alinéa 1 * * page 564, colonne de gauche, alinéa 2 *	9-15	
Y	WO 00/51641 A (BIOCHEM PHARMA INC; RANDO, ROBERT; GU, ZHENGXIAN) 8 septembre 2000 (2000-09-08) * revendications 30,34 *	9-15	
Y	WO 96/26734 A (GLAXO GROUP LIMITED; MCDADE, HUGH, BROWNLIE) 6 septembre 1996 (1996-09-06) * revendications 7,8 *	9-13,15	
Y	US 5 141 923 A (BYERS ET AL) 25 août 1992 (1992-08-25) * abrégé * * revendications 1-4 *	9-14	
A	SINGER P: "Alpha-linolenic acid vs. long-chain n-3 fatty acids in hypertension and hyperlipidemia." NUTRITION (BURBANK, LOS ANGELES COUNTY, CALIF.) 1992 MAR-APR, vol. 8, no. 2, mars 1992 (1992-03), pages 133-135, XP008049921 ISSN: 0899-9007 * alinéa [0001] * * dernier alinéa *	1-8	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
19 juillet 2005		Langer, 0	
<p>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p>		<p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons ..... &amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>	

EPO FORM 1503 12.99 (P04C14) 2

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE  
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0412862 FA 658542**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 19-07-2005

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 2004106591 A1	03-06-2004	AUCUN	
EP 1157692 A	28-11-2001	EP 1157692 A1 PL 347655 A1	28-11-2001 03-12-2001
DE 19956400 A1	13-06-2001	AUCUN	
WO 0051641 A	08-09-2000	AT 253938 T AU 771196 B2 AU 2899000 A WO 0051641 A1 CA 2363982 A1 DE 60006495 D1 DE 60006495 T2 EP 1159005 A1 ES 2208281 T3 JP 2002538171 A US 2003045534 A1 US 6511983 B1	15-11-2003 18-03-2004 21-09-2000 08-09-2000 08-09-2000 18-12-2003 15-04-2004 05-12-2001 16-06-2004 12-11-2002 06-03-2003 28-01-2003
WO 9626734 A	06-09-1996	AU 4879496 A CA 2213621 A1 WO 9626734 A1 EP 0810873 A1 JP 11501303 T	18-09-1996 06-09-1996 06-09-1996 10-12-1997 02-02-1999
US 5141923 A	25-08-1992	AUCUN	