



N° 897.378

Classif. Internat.: C 07C / A13K

Mis en lecture le:

14 -11- 1983

LE Ministre des Affaires Economiques,

*Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention;**Vu la Convention d'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle;**Vu le procès-verbal dressé le 26 juillet 19 83 à 15 h. 45*

au Service de la Propriété industrielle;

ARRÊTE :**Article 1.** - Il est délivré à la Sté dite : WISCONSIN ALUMNI RESEARCH
FOUNDATION614 North Walnut Street, Madison, Wisconsin 53705
(Etats-Unis d'Amérique)

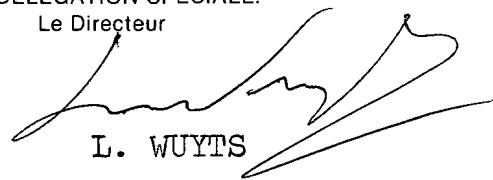
repr. par l'Office Kirkpatrick-G.C. Plucker à Bruxelles,

un brevet d'invention pour: Procédé pour prévenir la fièvre de lait chez
la vache laitière,qu'elle déclare avoir fait l'objet d'une demande de brevet
déposée aux Etats-Unis d'Amérique le 26 juillet 1982,
n° 401.996 au nom de H F. De Luca, H.K. Schnoes et N.A.
Jorgensen dont elle est l'ayant cause.**Article 2.** - Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et périls, sans ga-
rantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit de l'exactitude de la
description, et sans préjudice du droit des tiers.Au présent arrêté demeurera joint un des doubles de la spécification de l'invention
(mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui de
sa demande de brevet.

Bruxelles, le 12 août 19 83

PAR DELEGATION SPECIALE:

Le Directeur


L. WUYTS

897378

MÉMOIRE DESCRIPTIF

DÉPOSÉ A L'APPUI D'UNE DEMANDE

DE

BREVET D'INVENTION

FORMÉE PAR

WISCONSIN ALUMNI RESEARCH FOUNDATION.

p o u r

Procédé pour prévenir la fièvre de lait
chez la vache laitière.

Demande de brevet aux Etats-Unis d'Amérique
n° 401996 du 26 juillet 1982 en faveur de
H.F. DeLUCA, H.K. SCHNOES et N.A. JORGENSEN.

La présente invention concerne un procédé pour prévenir la fièvre de lait (fièvre puerpérale) chez la vache laitière.

Plus particulièrement, l'invention a pour
 5 objet un procédé pour prévenir la fièvre de lait chez la vache laitière, suivant lequel on administre à la vache des dérivés de la vitamine D qui sont caracté-
 risés par la présence d'un radical hydroxyle en au moins l'une des positions C-1 et C-25 de la molécule de
 10 vitamine D et dont la position C-24 porte un radical de blocage métaboliquement stable.

La fièvre puerpérale ou fièvre de lait se manifeste avec une fréquence sensible chez la vache à haute production laitière en général au début de la
 15 troisième lactation et des suivantes. L'affection s'accompagne d'une hypocalcémie et d'une hypophosphatémie au moment de la mise bas ou peu après et a pour effet d'immobiliser l'animal et de le rendre atonique. Ce phénomène a été mis en relation certaine
 20 avec un faible taux sanguin de calcium résultant de la lactation au moment de la mise bas. Toutefois, de nombreux animaux échappent à l'affection et sont à même d'établir à partir de leurs sources intestinales et osseuses un taux sanguin de calcium suffisant pour
 25 satisfaire aux besoins immédiats de la nouvelle lactation. La raison de cette différence entre les animaux n'a pas été élucidée. Néanmoins, différents procédés pour prévenir l'affection ont été suggérés et essayés. Ce sont :

- 30 (1) les infusions de calcium (technique courante),
- (2) l'administration de grandes quantités de vitamine D empêchant l'hypocalcémie, ou
- (3) la distribution aux animaux d'une alimentation pauvre en calcium ou d'une alimentation acide.

35 Toutefois, les grandes quantités de vitamine D

ordinaire sont restées sans succès, principalement parce que celle-ci ne peut être administrée qu'une seule fois et que souvent l'intoxication par la vitamine D ou calcification des organes (tissus mous) devient dangereuse. Les infusions de calcium constituent un traitement excellent, mais en pratique il n'est pas possible d'empêcher l'affection uniquement par les infusions de calcium parce qu'il n'est pas possible de prévoir à quel moment la fièvre de lait sera provoquée par le vêlage. La distribution aux animaux d'une alimentation pauvre en calcium n'est pas désirable parce que c'est pendant la période de tarissement que les vaches sont à même de remplacer le calcium osseux qui a été épuisé par une lactation antérieure. La distribution d'une alimentation acide tend à provoquer une acidose menant à d'autres difficultés. Par conséquent, aucun des ces traitements ne donne parfaite satisfaction pour prévenir la fièvre de lait.

La découverte de métabolites actifs de la vitamine D et de certains de leurs analogues a conduit à la mise au point de procédés plus efficaces pour traiter la fièvre de lait. Ainsi, il a été démontré que la 25-hydroxyvitamine D₃, qui est un métabolite de la vitamine D, lorsqu'elle est administrée en quantités relativement importantes, assure une protection sensible contre l'affection. De même, des doses beaucoup plus faibles de 1 α -hydroxyvitamine D₃ ou de 1,25-dihydroxyvitamine D₃ se sont également révélées efficaces pour prévenir l'affection et l'administration d'un mélange de 1 α -hydroxyvitamine D₃ et de 25-hydroxyvitamine D₃ a été proposée récemment pour assurer une protection très marquée contre la fièvre de lait.

Les recherches sur la fièvre de lait ont

révélé que les vaches atteintes de l'affection ont des taux sanguins en 24,25-dihydroxyvitamine D₃, qui est un métabolite de la vitamine D, supérieurs à la valeur normale. Cette observation a suggéré une relation causale possible entre la 24,25-dihydroxyvitamine D₃ circulante et l'affection et a conduit à d'autres études au cours desquelles ce métabolite a été administré aux vaches avant la mise bas.

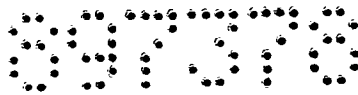
Les vaches laitières à la troisième lactation au moins d'un troupeau ont été réparties statistiquement en deux groupes de 28 vaches chacun. Les vaches du groupe non traité (témoin) ont reçu une injection intramusculaire d'huile de maïs sans dérivé de vitamine D en solution, tandis que les vaches du groupe traité ont reçu la même dose d'huile contenant de la 24,25-dihydroxyvitamine D₃ (4 mg par animal). Les résultats de l'expérience sont rassemblés au tableau I.

TABLEAU I

Influence de la 24,25-dihydroxyvitamine D₃
sur la fréquence de la fièvre de lait

Groupe	Vaches normales	Fièvres de lait	Fréquence, %
Témoin	24	4	14
Traité	14	14	50

Il ressort de ces données que les vaches laitières ayant reçu de la 24,25-dihydroxyvitamine D₃ sont atteintes de la fièvre de lait avec une fréquence nettement plus élevée (environ 50%) que celle observée dans le groupe témoin (14%). Il est donc évident que la vitamine D 24-hydroxylée augmente la fréquence de la fièvre de lait et prédispose l'animal à l'affection. Une nouvelle détermination des taux sanguins de 24,25-



dihydroxyvitamine D₃ chez les animaux finalement atteints de fièvre de lait montre (voir tableau II) que ces animaux ont des taux sanguins de 24,25-dihydroxyvitamine D₃ supérieurs à la valeur normale avant le début de l'affection.

TABLEAU II

Taux sanguins de 24,25-dihydroxyvitamine D₃
chez des vaches avant et après mise bas.

Moment d'échantillonnage ¹ Valeurs en ng/ml					
Groupe	-3 ²	-1	0	+1	3
Non atteintes	3,2	3,3	3,0	2,8	3,0
Atteintes	3,7	4,0	3,7	4,5	4,0

¹ - Les moments sont indiqués en nombre de jours avant et après le vêlage, celui-ci étant indiqué par t=0.

² - Jours

Les résultats ci-dessus établissent une corrélation nette entre la 24,25-dihydroxyvitamine D₃ et la fièvre de lait et montrent que l'accumulation de ce métabolite de la vitamine D est indésirable du fait qu'elle contribue à augmenter la fréquence de l'affection et se révèle y prédisposer l'animal.

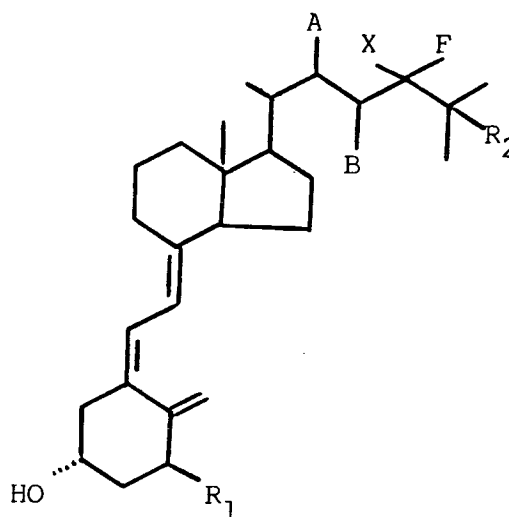
Il convient de noter que tous les traitements proposés jusqu'à présent comme étant les plus efficaces pour prévenir la fièvre de lait, c'est-à-dire l'administration de dérivés de la vitamine D comme la 25-hydroxyvitamine D₃, la 1 α ,25-dihydroxyvitamine D₃ ou la 1 α -hydroxyvitamine D₃, consistent à administrer des composés qui ne sont pas hydroxylés en C-24. Les données rassemblées au tableau I et au tableau II font conclure que l'absence de radical hydroxyle en C-24 est

une caractéristique importante d'un agent efficace contre la fièvre de lait. Toutefois, tous ces dérivés de la vitamine D peuvent, directement ou indirectement, subir la 24-hydroxylation enzymatique in vivo et ainsi donner naissance aux composés 24,25-dihydroxylés (par exemple par les réactions 25-hydroxyvitamine D₃ → 24,25-dihydroxyvitamine D₃; 1α,25-dihydroxyvitamine D₃ → 1α,24,25-trihydroxyvitamine D₃; 1α-hydroxyvitamine D₃ → 1α,25-dihydroxyvitamine D₃ → 1α,24,25-trihydroxyvitamine D₃). L'existence in vivo de la 24-hydroxylation à la faveur des réactions illustrées est bien établie et, par conséquent, les dérivés de vitamine D actuellement administrés pour le traitement de la fièvre de lait conduisent inévitablement à des métabolites 24,25-dihydroxylés. Il en va de même des dérivés de la vitamine D₂ dont on sait qu'ils subissent des hydroxylations successives analogues. Une autre complication tient au fait que chez un animal déterminé, les vitesses de ces 24-hydroxylations in vivo ne sont ni connues ni prévisibles parce qu'elles dépendent d'un certain nombre de paramètres physiologiques (par exemple les taux de calcium et de phosphate et ceux d'autres hormones), de sorte que l'efficacité de ces composés contre la fièvre de lait peut être affectée de manière imprévisible par la mesure dans laquelle le métabolisme in vivo les transforme en les métabolites 24,25-dihydroxylés non désirés.

Les observations et résultats ci-dessus montrent à l'évidence que la prophylaxie efficace de la fièvre de lait peut être réalisée par administration à la vache laitière d'un dérivé de vitamine D qui conserve les propriétés de structure qu'on sait être importantes pour une telle activité, à savoir l'hydroxylation en au moins une des positions C-1 et C-25, mais sans possibilité d'une hydroxylation aisée in vivo

en la position C-24.

Des composés convenant à cette fin sont donc des analogues de la vitamines D₃ ou de la vitamine D₂ de la formule :



où A et B représentent des atomes d'hydrogène ou, pris ensemble, représentent une double liaison, X représente un atome de fluor ou d'hydrogène ou un radical méthyle et R₁ et R₂ représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyle, avec la restriction qu'au moins l'un d'entre R₁ et R₂ doit représenter un radical hydroxyle. Le radical hydroxyle en C-23 et/ou les radicaux hydroxyle en C-1 et/ou C-25 peuvent aussi être acylés, par exemple sous la forme de radicaux acétyle, propionyle, benzoyle ou autres dérivés acylés classiques, du fait que ces dérivés acylés conviennent aussi contre la fièvre de lait.

Les composés ci-dessus se distinguent par la présence d'un ou de plusieurs radicaux hydroxyle en C-1 et/ou C-25, qui leur confèrent l'efficacité contre la fièvre de lait, et d'un radical de blocage en C-24 sous la forme d'un radical 24-fluoro ou 24,24-difluoro, dont la fonction est d'empêcher l'apparition d'un radical 24-hydroxyle au cours du métabolisme in vivo.

Des exemples spécifiques de ces composés sont :

- 24,24-difluoro-25-hydroxyvitamine D₃,
- 24,24-difluoro-1 α ,25-dihydroxyvitamine D₃,
- 5 24,24-difluoro-1 α -hydroxyvitamine D₃,
- 24-fluoro-25-hydroxyvitamine D₃,
- 24-fluoro-1 α ,25-dihydroxyvitamine D₃, à propos de laquelle d'autres détails sont donnés dans la demande de brevet de même date de la Demanderesse intitulé
- 10 "Nouveaux analogues de la vitamine D",
- 24-fluoro-1 α -hydroxyvitamine D₂,
- 24-fluoro-25-hydroxyvitamine D₂.

Les atomes de fluor en position C-24 bloquent, comme on le sait, l'hydroxylation in vivo et par conséquent ces composés ne donnent pas aisément nais-

15 sance aux formes 24,25-dihydroxylées de la vitamine D qui apparaissent au cours du métabolisme normal in vivo aux dépens de la 25-hydroxyvitamine D, bien que les analogues C-24 fluorés précités soient au moins aussi

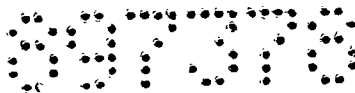
20 efficaces que les composés correspondants ne portant pas d'atome de fluor de blocage en C-24.

Ces analogues 24-bloqués de la vitamine D sont faciles à obtenir par des procédés de synthèse classiques, par exemple comme décrit dans les brevets des

25 Etats-Unis d'Amérique n° 4.305.880, 4.196.133 et 4.229.357. De plus, les analogues 1-hydroxylés peuvent également être obtenus par une combinaison de synthèses chimiques et enzymatiques comme décrit, par exemple, dans les brevets des Etats-Unis d'Amérique n° 4.201.881

30 et 4.226.788. Du fait que les composés C-24-bloqués précités peuvent empêcher l'accumulation nuisible in vivo des métabolites 24,25-dihydroxylés de la vitamine D tout en conservant l'intéressante activité vitaminoïde D et l'aptitude à empêcher la fièvre de

35 lait, ils conviennent éminemment aux fins de la pré-



sente invention et constituent les composés préférés à cet effet.

L'invention est mise en pratique par administration de l'un ou l'autre des dérivés 24-bloqués de la vitamine D ci-dessus à la vache avant le vêlage. Avantageusement, les composés sont administrés environ 3 ou 4 à 8 jours avant la date de vêlage prévue et peuvent être administrés en une dose unique ou, s'il y a préférence, en doses multiples en plusieurs jours. L'importance de la dose dépend de la nature du composé administré, les dérivés 24-bloqués de la 25-hydroxyvitamine D étant généralement administrés en doses de 1 à 10 mg par animal, alors que les composés 24-bloqués correspondants de la 1 α -hydroxyvitamine D sont efficaces en doses de 0,1 à 1 mg par animal.

L'administration d'une combinaison des dérivés 24-bloqués actifs de la vitamine D est possible et efficace aussi. Ces combinaisons comprennent le plus avantageusement l'administration conjointe d'un dérivé de 25-hydroxyvitamine D et d'un analogue de 1 α -hydroxyvitamine D. Par exemple, l'administration d'un dérivé 24-bloqué de 25-hydroxyvitamine D et d'un dérivé 24-bloqué de 1 α -hydroxyvitamine D correspondant dans un rapport établissant un excès d'environ 5 à 10 fois du composé 25-hydroxylé sur le composé 1 α -hydroxylé est hautement efficace.

Toute voie d'administration classique convient. Par exemple, les composés en solution dans une huile inoffensive d'usage courant en pratique vétérinaire, comme l'huile de maïs, l'huile de sésame, le propylèneglycol, etc., peuvent être administrés par injection intramusculaire ou sous-cutanée ou bien être appliqués à l'état de solution dans un solvant tel que le diméthylsulfoxyde pour l'absorption transcutanée. En variante, les composés peuvent être administrés après

mise en composition avec d'autres substances, sous la forme d'un bol, ou sous forme de capsules, à nouveau avec des adjuvants appropriés, ou dans un solvant convenable, comme additifs pour les grains ou autres
5 aliments distribués aux animaux, ou bien peuvent être incorporés à ces aliments.

Lorsque les composés doivent être administrés sous la forme d'un supplément alimentaire, le composé ou le mélange des composés à administrer est d'abord
10 dispersé dans un excipient liquide comestible ou inoffensif, comme l'huile d'arachide, l'huile d'olives, l'huile de maïs ou l'huile de coton, et est pulvérisé sur, par exemple, 900 à 1400 g des aliments distribués à l'animal.

La dispersion dans l'excipient peut être réalisée aisément par dissolution préalable du composé ou du mélange dans de l'éther et ensuite par dispersion de la solution dans l'excipient liquide et enfin par évaporation de l'éther. La concentration en le composé
15 dans l'excipient liquide n'est pas critique et la Demanderesse a observé qu'une quantité s'élevant à 16 mg de la 25-hydroxyvitamine D 24-bloquée peut être dispersée aisément dans 5 ml d'huile. En tout cas, la concentration doit être suffisante pour que l'aliment
20 auquel l'additif est ajouté ne devienne pas excessivement huileux. De plus, le composé en dispersion dans l'huile doit être appliqué en quantité suffisante sur les 900 à 1400 g d'aliments pour que l'animal reçoive environ 0,1 à 1 mg de 1 α -hydroxyvitamine D 24-bloquée
25 ou environ 1 à 10 mg de 25-hydroxyvitamine D 24-bloquée, indépendamment du fait que ces composés sont administrés isolément ou en mélange.

En variante, la dispersion liquide du composé peut être absorbée sur une base amylacée ou sucrée, par
35 exemple de l'amidon de maïs, du saccharose, du lactose

ou du fructose, et ce concentré peut être ensuite mélangé ou pulvérisé sur 900 à 1400 g d'aliments, la quantité de concentré étant dans chaque cas suffisante pour apporter la dose spécifiée ci-dessus.

5 Lorsque les composés doivent être administrés sous la forme d'un bol, ils sont d'habitude d'abord dispersés dans une huile ou un autre liquide inoffensif, par exemple le propylèneglycol comme décrit ci-dessus, après quoi la dispersion est absorbée sur un
10 substrat comestible ou inerte, mais propre à l'ingestion, par exemple des amidons ou des sucres, pour être ensuite conditionnée dans des capsules de gélatine en vue de l'administration ou bien pour être combinée avec d'autres matières inertes qui permettent et facilitent
15 le pressage en comprimés. De façon générale, le bol, sous forme de capsule ou de comprimé, doit contenir une dose de l'un des composés 24-bloqués ou d'un mélange de ceux-ci tombant dans les intervalles indiqués ci-dessus.

20 Il convient de noter que tant la forme cis que la forme trans des dérivés 24-bloqués de la vitamine D peuvent être administrés de manière efficace. De plus, les dérivés de la vitamine D bloqués en position 24 par des substituants autres que ceux spécifiquement indi-
25 qués conviennent aussi. Par exemple, le radical de blocage peut être un halogène autre que le fluor, ou bien le composé peut être 24-dialcoylé, par exemple 24-diméthylé. Dans tous les cas, les composés bloqués doivent manifester de la stabilité métabolique et de
30 l'activité vitaminoïde D.

Des exemples de composés spécifiques efficaces pour prévenir la fièvre de lait et de leurs posologies sont donnés ci-après.

1.- 25-Hydroxyvitamine D 24-bloquée

De la 24,24-difluoro-25-hydroxyvitamine D₃ en solution dans de l'huile de maïs est administrée par injection intramusculaire à des vaches laitières à haute productivité ayant une propension à la fièvre de lait, en quantité suffisante pour apporter à chaque animal environ 4 mg du composé. L'injection est faite 5 jours avant la date de vêlage prévue et est efficace pour prévenir la fièvre de lait.

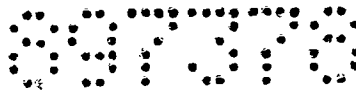
10 2.- 1 α -Hydroxyvitamine D 24-bloquée

De la 24,24-difluoro-1 α ,25-dihydroxyvitamine D₃ en solution dans de l'huile de maïs, administrée à des vaches ayant tendance à faire la fièvre de lait, par injection intramusculaire en quantité apportant à chaque animal environ 0,4 mg, 5 jours avant la date de vêlage, est efficace pour prévenir la fièvre de lait.

3.- 25-Hydroxyvitamine D 24-bloquée et
1 α -hydroxyvitamine D 24-bloquée

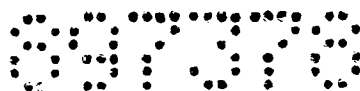
De la 24,24-difluoro-25-hydroxyvitamine D₃ et de la 24,24-difluoro-1 α ,25-hydroxyvitamine D₃ en solution dans le rapport de 10:1 dans de l'huile de maïs sont administrées par injection intramusculaire à des vaches ayant une forte tendance à la fièvre de lait, 5 jours avant la date du vêlage. La solution est administrée en quantité suffisante pour apporter à chaque animal environ 4 mg de 25-hydroxyvitamine D₃ 24-bloquée et 0,4 mg de 1 α ,25-dihydroxyvitamine D₃ 24-bloquée. Le mélange des composés est efficace pour prévenir la fièvre de lait.

Dans tous les cas d'administration des dérivés 24-bloqués de la vitamine D conformes à l'invention, si le vêlage n'a pas eu lieu dans le délai prévu après la première administration du composé, qui est généralement de 5 jours, une dose de rappel du composé peut être administrée. En fait, une troisième dose du



composé peut être administrée après encore 5 jours si la vache n'a pas vêlé.

Il convient de noter que les doses indiquées ci-dessus ne sont pas nécessairement critiques. Elles varient évidemment avec le poids de la vache à laquelle elles sont administrées. En tout cas, la quantité doit être suffisante pour exercer l'effet désiré, qui est de prévenir la fièvre de lait. L'administration de quantités supérieures à celles indiquées est à éviter parce qu'elle est économiquement non intéressante.



R E V E N D I C A T I O N S

1.- Composition propre à l'administration à la
vache laitière, caractérisée en ce qu'elle comprend un
5 dérivé de vitamine D comprenant un radical hydroxyle en
au moins l'une des positions C-1 et C-25 et un radical
de blocage métaboliquement stable en la position 24,
outre un diluant ou excipient acceptable.

2.- Composition suivant la revendication 1,
10 caractérisée en ce que le radical de blocage en la
position C-24 est un radical 24-monofluoro ou 24-
difluoro.

3.- Composition suivant la revendication 1 ou
2, caractérisée en ce que le dérivé de vitamine D est
15 25-hydroxylé.

4.- Composition suivant la revendication 3,
caractérisée en ce que le dérivé de vitamine D est la
24,24-difluoro-25-hydroxyvitamine D₃, la 24-fluoro-25-
hydroxyvitamine D₃ ou la 24-fluoro-1-hydroxyvitami-
20 ne D₂.

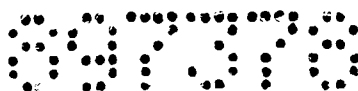
5.- Composition suivant la revendication 1 ou
2, caractérisée en ce que le dérivé de vitamine D est
1 α -hydroxylé.

6.- Composition suivant la revendication 1 ou
25 2, caractérisée en ce que le dérivé de vitamine D est
1 α -25-dihydroxylé.

7.- Composition suivant la revendication 6,
caractérisée en ce que le dérivé de vitamine D est la
24,24-difluoro-1 α ,25-dihydroxyvitamine D₃ ou la 24-
30 fluoro-1 α ,25-dihydroxyvitamine D₃

8.- Composition suivant l'une quelconque des
revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle
comprend plus d'un tel dérivé.

9.- Composition suivant la revendication 8,
35 caractérisée en ce qu'elle comprend un dérivé 25-



hydroxylé et un dérivé 1-hydroxylé.

10.- Composition suivant la revendication 9, caractérisée en ce qu'elle comprend la 24,24-difluoro-25-hydroxyvitamine D₃ et de la 24,24-difluoro-1 α ,25-dihydroxyvitamine D₃.

11.- Composition suivant la revendication 9 ou 10, caractérisée en ce que le dérivé 25-hydroxylé et le dérivé 1 α ,25-dihydroxylé sont présents respectivement dans le mélange dans un rapport de 5:1 à 10:1.

12.- Composition suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend 0,1 à 10 mg de dérivé.

13.- Composition suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle se prête à l'administration par voie orale.

14.- Composition suivant la revendication 13, caractérisée en ce qu'elle est présentée sous forme d'un bol.

15.- Composition suivant la revendication 14, caractérisée en ce qu'elle comprend le dérivé absorbé sur un substrat comestible ou inerte propre à l'ingestion et est encapsulée dans de la gélatine ou pressée en un comprimé.

16.- Composition suivant la revendication 13, caractérisée en ce qu'elle est présentée sous la forme d'un supplément alimentaire pour les aliments des animaux.

17.- Composition suivant la revendication 16, caractérisée en ce que le dérivé est dispersé dans un excipient liquide comestible ou inoffensif ou est absorbé sur une base amylacée ou sucrée.

18.- Composition suivant la revendication 1, en substance comme décrit ci-dessus.

19.- Procédé de traitement et de prophylaxie de la fièvre de lait chez la vache laitière, caracté-

007370

15

risé en ce qu'on administre à celle-ci, avant la mise
bas, une composition suivant l'une quelconque des
revendications précédentes.

5

Bruxelles, le 26 juillet 1983.

10

P. Pon. de WISCONSIN ALUMNI RESEARCH FOUNDATION
OFFICE KIRKPATRICK - G.C. PLUCKER.

