

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

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

2 899 111

②① N° d'enregistrement national : **06 02802**

⑤① Int Cl⁸ : A 61 K 39/12 (2006.01)

①②

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 31.03.06.

③① Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la
demande : 05.10.07 Bulletin 07/40.

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

⑥① Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦① Demandeur(s) : LABORATOIRE FRANCAIS DU
FRACTIONNEMENT ET DES BIOTECHNOLOGIES
Groupement d'intérêt public — FR.

⑦② Inventeur(s) : SCHMITTHAEUSLER ROLAND.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : CABINET LEPEUDRY.

⑤④ **CONCENTRE D'IMMUNOGLOBULINES SPECIFIQUES DU CHIKUNGUNYA EN TANT QUE MEDICAMENT.**

⑤⑦ L'invention concerne un nouveau médicament destiné
au traitement du chikungunya, à savoir un concentré d'im-
munoglobulines spécifiques du chikungunya ainsi que son
procédé de préparation.

FR 2 899 111 - A1



L'invention concerne un nouveau médicament destiné au traitement du chikungunya, à savoir un concentré d'immunoglobulines spécifiques du chikungunya ainsi que son procédé de préparation.

Introduction

Le chikungunya (en abrégé CHIK), est une maladie infectieuse tropicale, due à un arbovirus (alphavirus de la famille des Togaviridæ), transmise par des moustiques du genre *Aedes*. Le nom est d'origine bantoue et signifie : *qui se recourbe, qui se recroqueville*, ou *maladie de l'homme courbé* car elle occasionne de très fortes douleurs articulaires associées à une raideur, ce qui donne aux patients infectés une attitude courbée très caractéristique.

Les virus faisant intervenir dans leur cycle des arthropodes vecteurs sont regroupés sous le terme général d'arbovirus. Les arbovirus sont définis par l'OMS comme des virus qui subsistent dans la nature essentiellement ou en grande partie grâce à la transmission biologique entre hôtes vertébrés sensibles par des arthropodes hématophages ; ils se multiplient et provoquent une virémie chez le vertébré, prolifèrent dans les tissus de l'arthropode et sont transmis à un nouveau vertébré par l'arthropode piqueur après une période d'incubation extrinsèque.

La transmission du virus d'un hôte virémique à un moustique adulte femelle se fait par le sang aspiré lors de la piqûre. Le virus se multiplie dans le moustique, il traverse la frontière stomacale de l'animal et se retrouve dans ses glandes salivaires. La contamination d'un homme sain est réalisée par la salive anti-coagulante de moustique libérée juste avant la piqûre dans un vaisseau sanguin. La fenêtre pendant laquelle une personne est un hôte virémique avant de devenir malade n'est que de quelques jours.

- Parmi plus de 950 espèces de moustiques, plusieurs d'entre elles sont susceptibles de transmettre le chikungunya, mais seules *Aedes aegypti* et *Aedes albopictus* ont été à ce jour identifiées comme
- 5 vecteurs épidémiques, à cause de leur adaptation aux zones d'habitat humain. Ces mêmes espèces sont également impliquées dans la transmission d'autres arbovirus : dengue, fièvre dengue hémorragique (DHF), fièvre jaune, etc.
- 10 Le tableau clinique est dominé par une fièvre élevée comme celle de la dengue (dengue et chikungunya ont souvent été confondues) associée à des douleurs articulaires invalidantes et parfois une éruption cutanée. Mais il y a des formes sévères ignorées
- 15 jusque-là : des hépatites fulminantes, des attaques du muscle cardiaque, des méningo-encéphalites... De nombreux autres arbovirus du genre alphavirus (capside d'environ 30kD et ARN polyadénylé en 3') comme Ross River, O'nyong-nyong, et Mayaro ont été associés à des
- 20 symptômes similaires.
- L'incubation de la maladie dure de quatre à sept jours en moyenne. La virémie, c'est-à-dire la période de présence du virus dans le sang et donc de transmission possible, s'étale sur environ cinq jours. Les
- 25 anticorps se déclarent ensuite. Ils restent dans le sang. L'immunité est donc normalement acquise à vie ou tout au moins un an (cf. ci-dessous l'essai phase II).

Art antérieur

- 30 Il n'existe pour l'instant aucun traitement virucide et aucun vaccin ayant reçu une autorisation de mise sur le marché.

- Le traitement est purement symptomatique pour faire
- 35 tomber la fièvre et réduire la douleur.

Une phase I et une phase II ont été menées aux Etats-Unis pour un vaccin anti-chikungunya par le United

States Army Medical Research Institute of Infectious Diseases.

La phase II (Edelman R et al. "Phase II safety and immunogenicity study of live chikungunya virus vaccine" TSI-GSD-218. Juin 2000; Am J Trop Med Hyg, 62:681-5) randomisée, en double-aveugle, versus placebo, consistait en l'étude de la sécurité et de l'immunogénicité d'un vaccin de chikungunya (CHIK) vivant purifié sur plaque chez 73 volontaires adultes en bonne santé. 59 volontaires ont été immunisés une fois en sous-cutané avec le vaccin CHIK et 14 ont été immunisés avec le placebo. 57 (98%) des 58 vaccinés ont développé des anticorps neutralisants anti-CHIK au jour 28, et 85% des vaccinés étaient séropositifs un an après.

L'association de deux antiviraux, la ribavirine et l'interféron alpha, a également été testée sur le chikungunya (Briolant S et al., "In vitro inhibition of Chikungunya and Semliki Forest viruses replication by antiviral compounds : synergistic effect of interferon-alpha and ribavirin combination", Antiviral Res., 2004 Feb ; 61(2):111-7. Cette combinaison de IFN-alpha2b et de ribavirine présente un effet antiviral synergique sur le chikungunya, suffisamment prometteur pour l'envisager en thérapie.

Cependant, un tel traitement serait extrêmement coûteux, répétitif et présenterait les nombreux effets secondaires connus de l'interféron.

30

Résumé de l'invention

Devant une telle absence de traitement établi, un vaccin qui se fait attendre et de lourds traitements antiviraux, le Demandeur a cherché à proposer un nouveau traitement contre le chikungunya.

Le Demandeur a montré de façon surprenante que l'administration d'un concentré d'immunoglobulines spécifiques du chikungunya permet de résoudre ce

problème technique.

Définitions

On appelle « concentré » un produit obtenu par
5 élimination de certains constituants. Un concentré
d'immunoglobulines est obtenu par élimination de
certains constituants du plasma pour aller vers une
fraction plasmatique enrichie en immunoglobulines.

On appelle « immunoglobuline » une globuline naturelle
10 présente surtout dans le plasma, ayant des fonctions
d'anticorps et utilisable à titre curatif ou
préventif.

Les immunoglobulines sont des hétérodimères constitués
de 2 chaînes lourdes et de 2 chaînes légères, liées
15 entre elles par des ponts disulfures. Chaque chaîne
est constituée, en position N-terminale, d'une région
ou domaine variable (codée par les gènes réarrangés V-
J pour la chaîne légère et V-D-J pour la chaîne
lourde) spécifique de l'antigène contre lequel
20 l'anticorps est dirigé, et en position C-terminale,
d'une région constante, constituée d'un seul domaine
CL pour la chaîne légère ou de 3 domaines (CH1, CH2 et
CH3) pour la chaîne lourde. L'association des domaines
variables et des domaines CH₁ et CL des chaînes lourdes
25 et légères forme les parties Fab, qui sont connectées
à la région Fc par une région charnière très flexible
permettant à chaque Fab de se fixer à sa cible
antigénique tandis que la région Fc, médiatrice des
propriétés effectrices de l'anticorps, reste
30 accessible aux molécules effectrices telles que les
récepteurs Fc γ R et le Clq.

Les IgG sont les immunoglobulines les plus abondantes
(75 à 80 % des anticorps circulants). Elles protègent
l'organisme contre les bactéries, les virus, et les
35 toxines qui circulent dans le sang et la lymphe.
D'autre part, elles fixent rapidement le complément

(un des constituants du système immunitaire). Elles participent également à la réponse mémoire, base de l'immunité sur laquelle repose le mécanisme de la vaccination. Enfin, les immunoglobulines G traversent le placenta et, de ce fait, entraînent une immunité passive chez le fœtus.

Les IgA se trouvent essentiellement dans les sécrétions comme la salive, le suc intestinal, la sueur et le lait maternel. Le rôle essentiel des immunoglobulines A est d'empêcher les agents pathogènes de se lier à la cellule et plus spécifiquement aux cellules de recouvrement constituant les muqueuses et l'épiderme.

Les IgM sont des immunoglobulines sécrétées lors du premier contact de l'organisme avec un antigène. C'est la première classe d'immunoglobulines libérée par les plasmocytes. La présence d'IgM dans le sang indique une infection en cours.

La protéolyse enzymatique des immunoglobulines par la papaine génère 2 fragments identiques, qu'on appelle « fragment Fab » (Fragment Antigen Binding), et un fragment Fc (fraction cristallisable). Le fragment Fc est le support des fonctions effectrices des immunoglobulines.

Par protéolyse à la pepsine, un fragment $F(ab')_2$ est généré, où les deux fragments Fab restent liés par deux ponts disulfure, et le fragment Fc est scindé en plusieurs peptides. Le fragment $F(ab')_2$ est formé de deux fragments Fab' (un fragment Fab' consistant en un Fab et une région charnière), liés par des ponts disulfure intercaténaires pour former un $F(ab')_2$.

On appelle « chromatographie » une méthode de

séparation des constituants d'un mélange fondée sur leur adsorption sélective par un support approprié.

Description détaillée de l'invention

- 5 En premier lieu, l'invention concerne un concentré d'immunoglobulines spécifiques du virus chikungunya en tant que médicament.

L'utilisation de fractions de plasma humain enrichies en immunoglobulines pour le traitement de diverses
10 infections ou déficiences congénitales est connue depuis la mise au point du procédé de précipitation à l'éthanol par Cohn (Cohn et al. 1946, J. Am. Chem. Soc. 68, 459 ; Oncley et al. 1949, J. Am. Chem. Soc. 71, 541).

- 15 En particulier, le concentré selon l'invention est constitué d'un concentré d'immunoglobulines A, G, et M, ou d'un concentré d'immunoglobulines G exclusivement, ou d'un concentré d'immunoglobulines M exclusivement, spécifiques du virus chikungunya en
20 tant que médicament.

De manière particulièrement préférée, le concentré selon l'invention contient 90 à 98% d'immunoglobulines.

- Le concentré selon l'invention peut contenir, en plus
25 des immunoglobulines complètes spécifiques du virus chikungunya, des fragments F(ab)'2 et/ou Fab spécifiques du virus chikungunya, en particulier de 5 à 50% de F(ab)'2 et/ou Fab, en particulier au moins 50 à 60 g/L d'Ig et de fragments pour une préparation
30 pharmaceutique.

- De tels fragments F(ab)'2 ou Fab, qui contiennent le site de liaison de l'anticorps, peuvent avoir perdu un certain nombre de propriétés de l'anticorps entier duquel ils sont issus, comme la capacité de lier les
35 récepteurs Fcgamma.

Le concentré selon l'invention peut contenir, en plus des immunoglobulines complètes spécifiques du virus chikungunya, des fragments F(ab)'2 ou Fab spécifiques

du virus chikungunya provenant exclusivement d'IgG et d'IgM.

Le concentré selon l'invention peut être additionné de 1 à 10 mmol de magnésium et/ou de zinc.

- 5 Un autre objet de l'invention est l'utilisation d'un concentré selon l'invention, pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement du chikungunya.

Ce traitement est prophylactique ou curatif. Il permet soit de transférer une immunité passive les personnes
10 non encore touchées dans une région épidémique, soit de soigner les patients déjà touchés par le virus.

Le médicament en question est administré par voie topique, sous-cutanée, orale, intramusculaire ou intraveineuse.

- 15 Son efficacité est de plusieurs dizaines de jours, environ 21 jours, et au-delà l'administration doit être répétée si l'épidémie ou les symptômes persistent.

L'invention concerne également un procédé de
20 préparation d'un concentré selon l'invention.

La 1^{ère} étape de ce procédé est la constitution d'un lot d'au moins 1000 dons de plasma, chaque don présentant un titre suffisant en Ig anti-chikungunya. Ces dons proviennent de personnes ayant été en contact
25 avec la maladie, voire de patients ayant développé la maladie.

Le titrage peut être effectué selon C. van de Water et al., Journal of Immunological Methods, 166(1993), 157-164.

- 30 Afin d'enrichir ce lot de plasma en immunoglobulines, les autres constituants du plasma, appelés « contaminants lipidiques et protéiques » sont précipités en une seule étape. Cette purification par précipitation en une seule étape peut avoir lieu en
35 diluant le plasma dans les conditions de la précipitation selon Steinbuch (Steinbuch M., Archiv. Biochem. Biophys., 134, 279-284) par l'acide caprylique et en y ajoutant de l'acide caprylique.

Elle peut également avoir lieu par des agents de précipitation tels que le Rivanol, le chlorure d'Aluminium, le chlorure de cétypyridinium, l'acide octanoïque, les polyphosphates et en présence d'agents
5 d'adsorption par le phosphate tricalcique, la bentonite.

Le surnageant peut constituer le concentré d'immunoglobulines selon l'invention. Il contient alors un mélange d'IgG, A et M. Celui-ci est récupéré,
10 par exemple par centrifugation ou filtration, éventuellement en ajoutant au moins un adjuvant de filtration.

Le surnageant peut subir un traitement d'inactivation virale classique par solvant/détergent (Triton X100).
15 Si la précipitation était une précipitation caprylique, les résidus d'acide caprylique dans le surnageant sont éliminés par PO₄ calcium.

Afin d'obtenir un concentré d'IgG ou d'IgA ou d'IgM, l'enseignement du brevet EP02727688.0 peut être
20 appliqué. Le surnageant subit alors une étape supplémentaire de purification par chromatographie sur un échangeur d'anions effectuée à pH alcalin. En particulier, le pH du surnageant est préalablement ajusté à un pH entre 8,9 et 9,1 et la colonne est
25 équilibrée en tampon à pH 8,9 à 9,1. L'étape de chromatographie permet l'adsorption des immunoglobulines et le passage des protéines non adsorbées dans l'effluent. La chromatographie peut être effectuée sur un gel de polysaccharide réticulé
30 ou de polymère vinylique, greffé de groupements DEAE, TMAE ou QAE.

Après un lavage de la colonne avec le même tampon que le tampon d'équilibrage pour éliminer les protéines non adsorbées, les immunoglobulines G sont éluées par
35 du tampon phosphate à pH compris entre 4 et 7, de préférence à pH 6,2.

Une élution subséquente éventuelle par le même tampon phosphate additionné de NaCl 100 à 175 mM, de

préférence 150 mM, à un pH de 6 à 6,3, permet de recueillir les IgA.

Une élution subséquente éventuelle par le même tampon ajusté à un pH de 6 à 7 et additionné de NaCl 250 à 5 350 mM, de préférence 300 mM permet d'éluer les IgM.

Tout type de mélange entre les IgA, les IgG et les IgM peut être envisagé en mélangeant les concentrés tels que décrits ci-dessus.

Les immunoglobulines ainsi éluées et récoltées peuvent 10 être concentrées par ultrafiltration et soumises à une filtration stérilisante conventionnelle puis à une filtration au travers de filtres nanométriques de porosité décroissante de 100 à 15 nanomètres.

La solution d'immunoglobulines concentrée et filtrée 15 est additionnée d'un stabilisant pharmaceutiquement acceptable puis elle est conditionnée à l'état de solution stérile et éventuellement congelée et lyophilisée.

L'application d'une nanofiltration permet d'éliminer 20 des virus résistants au traitement par solvant-détergent.

Afin de préparer un concentré d'Ig et de fragments F(ab)'₂ ou Fab spécifiques du virus chikungunya, on prépare un concentré d'immunoglobulines (1) : un 25 mélange A, G et M ou bien un mélange G et M, ou bien exclusivement des G, ou bien exclusivement des M, tel que décrit précédemment, puis dans une deuxième étape, on digère une partie du concentré d'Ig obtenu pour obtenir des fragments F(ab)'₂ ou Fab (2), et dans une 30 troisième étape on mélange les concentrés (1) et (2).

Pour obtenir des fragments F(ab)'₂, la protéolyse a lieu en pepsine 1% en poids de protéines à pH 4 et 35°C (protocole IGL00).

Pour obtenir des fragments Fab, la protéolyse a lieu 35 en papaine.

REVENDICATIONS

1. Concentré d'immunoglobulines spécifiques du virus chikungunya en tant que médicament.
2. Concentré selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est constitué d'un concentré d'immunoglobulines A, G, et M.
3. Concentré selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est constitué d'un concentré d'immunoglobulines G.
4. Concentré selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est constitué d'un concentré d'immunoglobulines M.
5. Concentré selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce qu'il contient 90 à 98% d'immunoglobulines.
6. Concentré selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce qu'il contient en outre des fragments F(ab)'₂ spécifiques du virus chikungunya.
7. Concentré selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce qu'il contient en outre des fragments Fab spécifiques du virus chikungunya.
8. Concentré selon la revendication 7, caractérisé en ce qu'il contient 5 à 50% de F(ab)'₂ et/ou de Fab.
9. Concentré selon la revendication 6, 7 ou 8, caractérisé en ce que les fragments F(ab)'₂ ou Fab sont des fragments F(ab)'₂ ou Fab d'IgG et d'IgM.
10. Concentré selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, additionné de 1 à 10 mmol de magnésium.
11. Concentré selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, additionné de 1 à 10 mmol de zinc.
12. Utilisation d'un concentré tel que

défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 11, pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement du chikungunya.

13. Utilisation selon la revendication 5 12, pour la fabrication d'un médicament sous forme administrable par voie topique, sous-cutanée, orale, intramusculaire ou intraveineuse.

14. Procédé de préparation d'un concentré selon la revendication 1 ou 2, caractérisé par les étapes suivantes :

- constitution d'un lot d'au moins 1000 dons de plasma, chaque don présentant un titre suffisant en Ig anti-chikungunya
- précipitation des contaminants lipidiques et protéiques en une seule étape
- récupération du concentré d'Ig dans le surnageant.

15. Procédé de préparation d'un concentré selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé par les étapes suivantes :

- constitution d'un lot d'au moins 1000 dons de plasma, chaque don présentant un titre suffisant en IgG anti-chikungunya
- précipitation des contaminants lipidiques et protéiques en une seule étape
- chromatographie du surnageant sur un échangeur d'anions à pH alcalin
- élution des IgG par du tampon phosphate à pH compris entre 4 et 7, de préférence à pH 6,2
- éventuellement élution subséquente des IgA par le même tampon phosphate additionné de NaCl 100 à 175 mM, et de préférence 150 mM, à un pH de 6 à 6,3
- éventuellement élution subséquente des IgM par le même tampon phosphate à pH compris entre 6 et 7 additionné de NaCl 250 à 350 mM
- éventuellement mélange des concentrés d'IgG, d'IgA et d'IgM.

16. Procédé selon la revendication 15, caractérisé en ce que le pH du surnageant est ajusté

entre 8,9 et 9,1 et la colonne de chromatographie est équilibrée en tampon à pH 8,9 à 9,1 préalablement à la chromatographie.

17. Procédé de préparation d'un
5 concentré selon la revendication 6, 7 ou 8, caractérisé par les étapes suivantes :

- (1) préparation d'un concentré d'Ig selon la revendication 14 ou 15, ou d'IgG selon la revendication 15 ou 16, ou d'IgM selon la
10 revendication 15 ou 16,
- (2) protéolyse d'une partie du concentré précédent pour obtenir des fragments F(ab)'2 ou Fab,
- (3) mélange des fractions (1) et (2).

18. Procédé de préparation d'un
15 concentré selon la revendication 9, caractérisé par les étapes suivantes :

- (1) préparation d'un concentré d'IgG selon la revendication 15 ou 16,
- (2) préparation d'un concentré d'IgM selon la
20 revendication 15 ou 16,
- (3) mélange des fractions (1) et (2),
- (4) protéolyse d'une partie du mélange précédent pour obtenir des fragments F(ab)'2 ou des Fab d'IgG et d'IgM,
- 25 (5) mélange de (3) et (4).

19. Procédé selon la revendication 17 ou 18, caractérisé en ce que la protéolyse a lieu en pepsine 1% en poids de protéines à pH 4 et 35°C pour obtenir des fragments F(ab)'2.

30 20. Procédé selon la revendication 17 ou 18, caractérisé en ce que la protéolyse pour obtenir des fragments Fab a lieu en papaïne.

21. Procédé selon l'une quelconque des revendications 14 à 20, caractérisé en ce que la
35 précipitation est une précipitation caprylique et en ce que les résidus d'acide caprylique dans le surnageant sont éliminés par PO4 calcium.

22. Procédé selon l'une quelconque des

revendications 14 à 21, caractérisé en ce que le précipité est séparé par filtration après ajout d'au moins un adjuvant de filtration.

23. Procédé selon l'une quelconque des revendications 14 à 22, caractérisé en ce que le surnageant est traité par solvant/détergent.

24. Procédé selon l'une quelconque des revendications 15 à 23, caractérisé en ce que les immunoglobulines éluées sont concentrées par ultrafiltration et soumises à une filtration stérilisante conventionnelle puis à une filtration au travers de filtres nanométriques de porosité décroissante de 100 à 15 nanomètres.

25. Procédé selon l'une quelconque des revendications 15 à 24, caractérisé en ce que la solution d'immunoglobulines concentrée et filtrée est additionnée d'un stabilisant pharmaceutiquement acceptable puis elle est conditionnée à l'état de solution stérile et éventuellement congelée et lyophilisée.



RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

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

N° d'enregistrement
national

FA 679778
FR 0602802

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	IGARASHI A ET AL: "PASSIVE IMMUNIZATION OF MICE WITH RABBIT ANTI SERA AGAINST CHIKUNGUNYA VIRUS AND ITS COMPONENTS" BIKEN JOURNAL, vol. 14, no. 3, 1971, pages 353-355, XP009075184 ISSN: 0006-2324 * tableau 1 *	1-25	A61K39//12
A	----- DATABASE EMBASE [Online] ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL; 1973, GAIDAMOVICH S Y ET AL: "A cryomethod for antibody concentration (Russian)" XP002409162 Database accession no. EMB-1974115316 * abrégé * & VOPROSY VIRUSOLOGII 1973, vol. 18, no. 5, 1973, pages 619-623, -----	1-25	
A	GIOVARELLI M ET AL: "EFFECT OF ANTI MU CHAIN SPECIFIC IMMUNO SUPPRESSION ON CHIKUNGUNYA VIRUS ENCEPHALITIS OF MICE" INFECTION AND IMMUNITY, vol. 16, no. 3, 1977, pages 849-852, XP002409145 ISSN: 0019-9567 * le document en entier *	1-25	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC) A61K
P,A	----- PIALOUX G ET AL: "[Chikungunya virus infection: review through an epidemic]" MÉDECINE ET MALADIES INFECTIEUSES. MAY 2006, vol. 36, no. 5, mai 2006 (2006-05), pages 253-263, XP002409146 ISSN: 0399-077X * le document en entier *	1-25	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
27 novembre 2006		Wagner, René	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS 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 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 & : membre de la même famille, document correspondant			