

⑤④ COMPOSITION POUR UTILISATION DANS LE TRAITEMENT DE L'OSTEOPENIE ET / OU DE L'OSTEOPOROSE.

②② Date de dépôt : 18.06.18.

③③ Priorité :

⑥⑥ Références à d'autres documents nationaux apparentés :

☐ Demande(s) d'extension :

⑦① Demandeur(s) : *NORMAPHAR Société anonyme* — BE.

④③ Date de mise à la disposition du public de la demande : 20.12.19 Bulletin 19/51.

④⑤ Date de la mise à disposition du public du brevet d'invention : 11.09.20 Bulletin 20/37.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de recherche :

Se reporter à la fin du présent fascicule

⑦② Inventeur(s) : WYVEKENS GUY et MOTTE FRANCOIS.

⑦③ Titulaire(s) : *NORMAPHAR Société anonyme.*

⑦④ Mandataire(s) : *ABYOO SPRL.*



Description

Titre de l'invention : Composition pour utilisation dans le traitement de l'ostéopénie et/ou de l'ostéoporose

- [0001] La présente invention porte sur une composition comprenant un extrait de curcuma, du calcium et de la vitamine D pour utilisation dans le traitement de l'ostéopénie et/ou de l'ostéoporose.
- [0002] L'os est un tissu vivant qui ne cesse de se former et d'être résorbé tout au long de sa vie. L'ostéopénie correspond à une baisse (diminution) de la densité osseuse et définit un état physiologique précurseur de l'ostéoporose. Il est admis que jusqu'à environ 11% de baisse de la densité osseuse, il s'agit d'ostéopénie, c'est-à-dire d'une raréfaction osseuse et d'une fragilisation du tissu osseux. Au-delà d'un tel pourcentage de diminution osseuse, il s'agit d'ostéoporose correspondant à une fragilité excessive du squelette due à une diminution de la masse osseuse et à l'altération de la micro-architecture osseuse.
- [0003] Grâce à un processus dénommé « remodelage osseux », de l'os nouvellement constitué remplace l'os vieillissant, ce qui permet entre autres de le réparer en cas de fracture. La solidité de l'os et donc sa densité résultent d'un équilibre entre deux types de cellules osseuses : les ostéoblastes qui solidifient l'os et les ostéoclastes qui les fragilisent. Plus particulièrement, le tissu osseux se renouvelant tout au long de la vie, ces deux types de cellules (ostéoblastes et ostéoclastes) sont continuellement impliqués dans le processus de « remodelage osseux ».
- [0004] Les ostéoclastes et les ostéoblastes sont issus de la moëlle osseuse. Leur différenciation est contrôlée par des processus complexes où interviennent les facteurs de transcription présents dans leur environnement et des interactions cellule à cellule. Les précurseurs des ostéoclastes sont des cellules souches hématopoïétiques qui se différencient en pré-ostéoclastes en présence des facteurs de transcription «PU-1» et «c-fos».
- [0005] Les précurseurs ostéoblastiques sont des cellules souches mésenchymateuses du stroma médullaire. L'expression des facteurs de transcription tels que cbfa1/runx-2 (core binding factor a1), msx-2, Dlx5 et Twist sont nécessaires à la différenciation de ces cellules en pré-ostéoblastes.
- [0006] La différenciation des pré-ostéoclastes en ostéoclastes est initiée puis reste sous le contrôle des pré-ostéoblastes par des interactions protéiniques. A ce stade, les pré-ostéoclastes expriment les protéines C fms et RANK (Receptor Activator of Nuclear factor Kappa). Réciproquement, les pré-ostéoblastes expriment les protéines récepteurs qui sont respectivement le M-CSF (Macrophage Colony Stimulating Factor) et RANK-

L ou OPG (Ligand de RANK ou Ostéoprogétérine). La combinaison RANK/RANK-L stimule la différenciation ostéoclastique alors que la combinaison RANK/OPG l'inhibe : c'est donc le rapport quantitatif entre ces deux protéines antagonistes qui détermine le nombre d'ostéoclastes formés.

- [0007] Le « remodelage osseux » est donc le résultat d'un processus biologique complexe entre les ostéoclastes et les ostéoblastes, l'équilibre entre la destruction et la formation de l'os étant régulé par un réseau complexe d'interactions entre les cellules osseuses. Le « remodelage osseux » commence par une phase de résorption osseuse aboutissant à la formation d'une cavité, suivie d'une phase de formation osseuse au cours de laquelle la cavité est remplie par de l'os nouveau. Lorsque ce processus de remodelage est déficitaire, c'est-à-dire lorsqu'il est formé moins d'os qu'il n'en a été résorbé, s'observe une perte osseuse pouvant conduire à l'ostéopénie voire à l'ostéoporose si l'activité de remodelage a un bilan très déficitaire. Notons que ce bilan déficitaire est favorisé par une déficience en calcium et en vitamine D, le calcium (avec le phosphore) constituant la charpente minérale de l'os et la vitamine D permettant la fixation du calcium dans le squelette.
- [0008] La masse osseuse augmente rapidement pendant la croissance, et continue d'augmenter pendant quelques années jusqu'à atteindre un pic : la masse osseuse maximale. Les sujets qui ont une masse osseuse maximale faible sont reconnus comme étant plus exposés à l'ostéoporose que les autres. Le pic de masse osseuse est en partie déterminé par la génétique, mais il est très influencé par la nutrition et l'activité physique.
- [0009] La masse osseuse se maintient en général à son maximum environ 20 ans chez l'homme, puis diminue de 0,5 à 1% par an. Chez la femme, la décroissance de la masse osseuse commence quelques années avant la ménopause et se poursuit au rythme de 1 à 2% par an durant 8 à 10 ans, puis ralentit jusqu'à ce que son rythme soit le même que chez l'homme. Chez certains, cette diminution de la masse osseuse est sans conséquence grave, mais chez d'autres, une ostéoporose peut se constituer, notamment chez ceux qui ont la plus faible masse osseuse maximale, ou qui présentent certains facteurs de risque. Cette ostéoporose s'accroît avec l'âge et elle est d'autant plus marquée que les facteurs de risque sont nombreux. On reconnaît notamment comme facteurs de risque : l'âge, le sexe féminin, la génétique (antécédents familiaux d'ostéoporose), l'inactivité physique, une carence vitamino-calcique, le tabagisme, l'alcoolisme, un faible poids et un faible indice de masse corporelle (IMC), la ménopause et des pathologies ou traitements inducteurs d'ostéoporose.
- [0010] Des compositions pour le traitement de l'ostéoporose et/ou de l'ostéopénie sont connues et repose essentiellement sur un apport en calcium sous forme de carbonates ou de bicarbonates de calcium, en association avec d'autres composés comme par

exemple des extraits de curcuma et des vitamines. Toutefois, les compositions actuelles connues de l'état de la technique s'avèrent être peu efficaces en termes de redensification osseuse et il existe donc un réel besoin de procurer une composition permettant d'assurer une redensification osseuse plus rapide et plus efficace afin d'assurer un traitement optimisé de l'ostéopénie et/ou de l'ostéoporose.

- [0011] Pour répondre à ce problème, il est prévu, suivant l'invention, une composition comprenant un extrait de curcuma, du calcium et de la vitamine D pour utilisation dans le traitement de l'ostéopénie et/ou de l'ostéoporose, ladite composition comprenant ledit calcium au moins sous forme de glycérophosphate de calcium.
- [0012] Plus particulièrement, selon l'invention, la composition comprend ledit calcium majoritairement sous forme de glycérophosphate de calcium. Par les termes « majoritairement sous forme de glycérophosphate de calcium », il est entendu, au sens de la présente invention, que la composition comprend du calcium sous forme de glycérophosphate de calcium à hauteur d'au moins 60% en poids par rapport au poids total des formes de calcium présentent dans la composition, de préférence à hauteur d'au moins 75% en poids par rapport au poids total des formes de calcium présentent dans la composition, préférentiellement à hauteur d'au moins 80% en poids par rapport au poids total des formes de calcium présentent dans la composition. Par exemple, une composition selon l'invention peut comprendre 85% en poids de glycérophosphate de calcium et 15% en poids de carbonate de calcium, le calcium étant donc présent dans la composition majoritairement sous forme de glycérophosphate de calcium. Il est donc prévu, selon l'invention, que la composition puisse comprendre plusieurs formes de calcium, étant entendu que la forme de glycérophosphate de calcium est toujours prédominante par rapport à la ou aux autre(s) forme(s).
- [0013] Dans le cadre de la présente invention, il a été mis en évidence qu'une composition selon l'invention qui comprend un extrait de curcuma, de la vitamine D et du calcium au moins sous forme de glycérophosphate de calcium permet d'optimiser la redensification osseuse chez des sujets souffrant d'ostéopénie et/ou d'ostéoporose. En particulier, il a été observé qu'au contraire de compositions comprenant du carbonate ou du bicarbonate de calcium, la composition selon l'invention comprenant du calcium au moins sous forme de glycérophosphate de calcium permet (1) d'augmenter la biodisponibilité du calcium (fraction de la dose qui atteint la circulation sanguine sous forme inchangée), (2) d'augmenter la quantité de calcium pénétrant effectivement au sein des ostéoblastes et (3) d'augmenter la résorption/l'absorption du calcium (diffusion et pénétration du calcium dans la circulation générale par franchissement de la muqueuse gastrointestinale). Une telle augmentation de la biodisponibilité du calcium, une telle augmentation de la concentration intracellulaire en calcium dans les ostéoblastes et une telle augmentation de la quantité de calcium franchissant la muqueuse gastrointestinale

permettent d'assurer un traitement optimisé, plus rapide et plus efficace de l'ostéopénie et/ou de l'ostéoporose en assurant une redensification osseuse plus rapide et plus importante.

- [0014] Par ailleurs, il a été observé, dans le cadre de la présente invention, qu'une composition selon l'invention a pour effet de diminuer la voie RANKL et donc de diminuer la genèse des ostéoclastes mais aussi de diminuer l'apoptose des ostéoblastes. Par conséquent, une composition selon l'invention favorise l'action des ostéoblastes et minimise celle des ostéoclastes, ceci tout en garantissant qu'un équilibre adéquat entre ces deux types de cellules impliquées dans le « remodelage osseux » soit respecté.
- [0015] Avantageusement, selon l'invention, ledit extrait de curcuma est un complexe de curcuminoïdes avec de la phosphatidylcholine, en particulier avec de la phosphatidylcholine de soja. Un tel complexe de curcuminoïdes avec la phosphatidylcholine (lécithine) de soja est connu sous le nom de « curcumine phytosomique ». Dans le cadre de la présente invention, il a pu être mis en évidence que la curcumine phytosomique permet de procurer une composition encore plus efficace pour le traitement de l'ostéopénie et/ou de l'ostéoporose, ce type de curcumine agissant en synergie avec le glycérophosphate de calcium et la vitamine D.
- [0016] Préférentiellement, selon l'invention, la composition comprend de la vitamine D3 et/ou comprend une vitamine additionnelle comme par exemple la vitamine K1.
- [0017] Avantageusement, la composition selon l'invention comprend ledit extrait de curcuma à raison de 5 à 30% en poids par rapport au poids total de la composition, de préférence à raison de 10 à 20% en poids par rapport au poids total de la composition.
- [0018] De préférence, la composition selon l'invention comprend ledit calcium majoritairement sous forme de glycérophosphate de calcium à raison de 10 à 50% en poids par rapport au poids total de la composition, de préférence à raison de 20 à 40% en poids par rapport au poids total de la composition, préférentiellement à raison de 30 à 35% en poids par rapport au poids total de la composition.
- [0019] Préférentiellement, la composition selon l'invention comprend ladite vitamine D à raison de 0,1 à 0,5% en poids par rapport au poids total de la composition, de préférence à raison de 0,2 à 0,35% en poids par rapport au poids total de la composition.
- [0020] Avantageusement, la composition selon l'invention comprend en outre du phosphate de calcium, de préférence du phosphate dicalcique et/ou du phosphate tricalcique.
- [0021] De façon préférée, la composition selon l'invention comprend en outre du magnésium, de préférence du magnésium sous forme de glycérophosphate de magnésium et/ou du magnésium sous forme d'oxyde de magnésium.
- [0022] Préférentiellement, la composition selon l'invention comprend en outre de la silice, de préférence de la silice organique naturelle comme par exemple de la silice de prêle.

La présence de silice organique au sein de la composition selon l'invention permet d'optimiser l'équilibre ostéoblastes/ostéoclastes en faveur des ostéoblastes.

[0023] Avantageusement, la composition selon l'invention comprend en outre au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable, de préférence de la cellulose microcristalline et/ou du stéarate de magnésium et/ou du croscarmellose de sodium.

[0024] Préférentiellement, la composition selon l'invention se présente sous une forme administrable oralement, par exemple sous forme d'un comprimé enrobé ou non, d'une gélule, d'un cachet, d'une poudre soluble, d'une boisson, d'une solution huileuse, d'un comprimé effervescent ou d'une gélule molle.

[0025] De façon préférentielle, la composition selon l'invention se présente sous forme d'un complément alimentaire.

[0026] D'autres caractéristiques, détails et avantages de l'invention ressortiront de la description donnée ci-après, à titre non limitatif et en faisant référence aux figures annexées.

[0027] La figure 1 est un graphique illustrant l'effet d'une composition selon l'invention sur la densité osseuse par mesure du passage d'ultrasons au travers l'os du talon.

[0028] La figure 2 est un autre graphique illustrant l'effet d'une composition selon l'invention sur la densité osseuse au niveau du petit doigt.

Exemples

[0029] 1. Essai comparatif 1 : changement de la densité osseuse au niveau du talon

[0030] Afin de démontrer l'efficacité d'une composition selon l'invention en termes de modification de la densité osseuse (redensification), deux groupes de patients (BMI<25) présentant une faible densité osseuse (« low bone density ») (t-score compris entre -1 et -2,5) ont été constitués : un premier « groupe contrôle » (n = 28) et un second « groupe test » (n = 29).

[0031] Le « groupe contrôle » a reçu un traitement classique reposant sur l'administration quotidienne d'une diète alimentaire comprenant des quantités adéquates de vitamine D, de vitamine C et de calcium sous forme de carbonate de calcium.

[0032] Le « groupe test » a quant à lui reçu cette même diète alimentaire mais aussi et de façon concomitante une composition selon l'invention sous forme d'un comprimé enrobé dont la composition est reprise au tableau 1 ci-dessous. L'enrobage du comprimé (environ 20 mg) consiste en un mélange des composés suivants : hydroxypropylméthylcellulose, cellulose microcristalline, dioxyde de titane (E171) et acide stéarique).

[0033] Des mesures quantitatives ont été effectuées périodiquement (à 4, 12 et 24 semaines) par ultrasons au niveau de l'os du talon avec un ostéodensitomètre à ultrasons pour chacun des deux groupes.

[0034] Les résultats obtenus sont présentés à la figure 1. Comme on peut le constater, au

cours du temps, un changement de densité osseuse significativement plus important est obtenu pour le « groupe test » auquel est administré, en plus d'une diète d'un traitement classique, une composition selon l'invention comprenant un extrait de curcuma, de la vitamine D et du calcium majoritairement sous forme de glycérophosphate de calcium (85,7% de calcium sous forme de glycérophosphate de calcium + 14,3% de calcium sous forme de carbonate de calcium). En effet, une diminution du passage des ultrasons au travers de l'os se traduit par une densification plus importante.

[0035] Ces résultats démontrent bien qu'une composition selon l'invention a un impact non négligeable sur la densité osseuse.

[0036] [Tableaux1]

	mg/ comprimé	%AJR/ comprimé
Glycérophosphate de calcium(16,37% de calcium)	300	6,1
Extrait de Curcuma longa (Meriva®)	150	-
Extrait de prêle (7% de dioxyde de silicium)	100	-
Glycérophosphate de magnésium(11% de magnésium)	100	2,9
Cellulose microcristalline	77,06	-
Phosphate dicalcique	60,1	-
Oxyde de magnésium(58% de magnésium)	50	7,7
Carbonate de calcium(37,2% de calcium)	50	2,3
Phosphate tricalcique	40	-
Stéarate de magnésium	17	-
Croscarmellose de sodium	15	-
Vitamine D3(100 UI/mg)	3,3	150
Vitamine K1	1,54	93,3

[0037] 1. Essai comparatif 2 : changement de la densité osseuse au niveau des petits doigts

[0038] Sur les deux mêmes groupes de patients soumis aux mêmes traitements que ceux décrits ci-dessus sous le point 1, des mesures ont également été effectuées afin de définir la densité osseuse des petits doigts. Ces mesures ont été réalisées à l'aide d'un

scanner à ultrasons haute résolution et d'un dispositif de mesure élastosonographique.

- [0039] Les résultats obtenus sont présentés à la figure 2. Comme on peut le constater, au cours du temps, un changement de densité osseuse significativement plus important est obtenu pour le « groupe test » auquel est administré, en plus d'une diète classique, une composition selon l'invention comprenant extrait de curcuma, de la vitamine D et du calcium majoritairement sous forme de glycérophosphate de calcium (85,7% de calcium sous forme de glycérophosphate de calcium + 14,3% de calcium sous forme de carbonate de calcium).
- [0040] Ces résultats démontrent à nouveau bien qu'une composition selon l'invention a un impact non négligeable sur la densité osseuse.
- [0041] La présente invention a été décrite en relation avec des modes de réalisations spécifiques, qui ont une valeur purement illustrative et ne doivent pas être considérés comme limitatifs. D'une manière générale, il apparaîtra évident pour l'homme du métier que la présente invention n'est pas limitée aux exemples illustrés et/ou décrits ci-dessus.
- [0042] L'usage des verbes « comprendre », « inclure », « comporter », ou toute autre variante, ainsi que leurs conjugaisons, ne peut en aucune façon exclure la présence d'éléments autres que ceux mentionnés.
- [0043] L'usage de l'article indéfini « un », « une », ou de l'article défini « le », « la » ou « l' », pour introduire un élément n'exclut pas la présence d'une pluralité de ces éléments.

Revendications

- [Revendication 1] Composition comprenant un extrait de curcuma, du calcium et de la vitamine D pour utilisation dans le traitement de l'ostéopénie et/ou de l'ostéoporose, ladite composition comprenant ledit calcium au moins sous forme de glycérophosphate de calcium.
- [Revendication 2] Composition pour utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce ledit extrait de curcuma est un complexe de curcuminoïdes avec de la phosphatidylcholine, en particulier avec de la phosphatidylcholine de soja.
- [Revendication 3] Composition pour utilisation selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce qu'elle comprend ledit extrait de curcuma à raison de 5 à 30% en poids par rapport au poids total de la composition, de préférence à raison de 10 à 20% en poids par rapport au poids total de la composition.
- [Revendication 4] Composition pour utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend ledit calcium majoritairement sous forme de glycérophosphate de calcium à raison de 10 à 50% en poids par rapport au poids total de la composition, de préférence à raison de 20 à 40% en poids par rapport au poids total de la composition, préférentiellement à raison de 30 à 35% en poids par rapport au poids total de la composition.
- [Revendication 5] Composition pour utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend ladite vitamine D à raison de 0,1 à 0,5% en poids par rapport au poids total de la composition, de préférence à raison de 0,2 à 0,35% en poids par rapport au poids total de la composition.
- [Revendication 6] Composition pour utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre du phosphate de calcium, de préférence du phosphate dicalcique et/ou du phosphate tricalcique.
- [Revendication 7] Composition pour utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre du magnésium, de préférence du magnésium sous forme de glycérophosphate de magnésium et/ou du magnésium sous forme d'oxyde de magnésium.
- [Revendication 8] Composition pour utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre de la silice, de

préférence de la silice organique naturelle comme par exemple de la silice de prêle.

- [Revendication 9] Composition pour utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable, de préférence de la cellulose microcristalline et/ou du stéarate de magnésium et/ou du croscarmellose de sodium.
- [Revendication 10] Composition pour utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, ladite composition se présentant sous une forme administrable oralement, par exemple sous forme d'un comprimé enrobé ou non, d'une gélule, d'un cachet, d'une poudre soluble, d'une boisson, d'une solution huileuse, d'un comprimé effervescent ou d'une gélule molle.
- [Revendication 11] Composition pour utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, ladite composition se présentant sous forme d'un complément alimentaire.

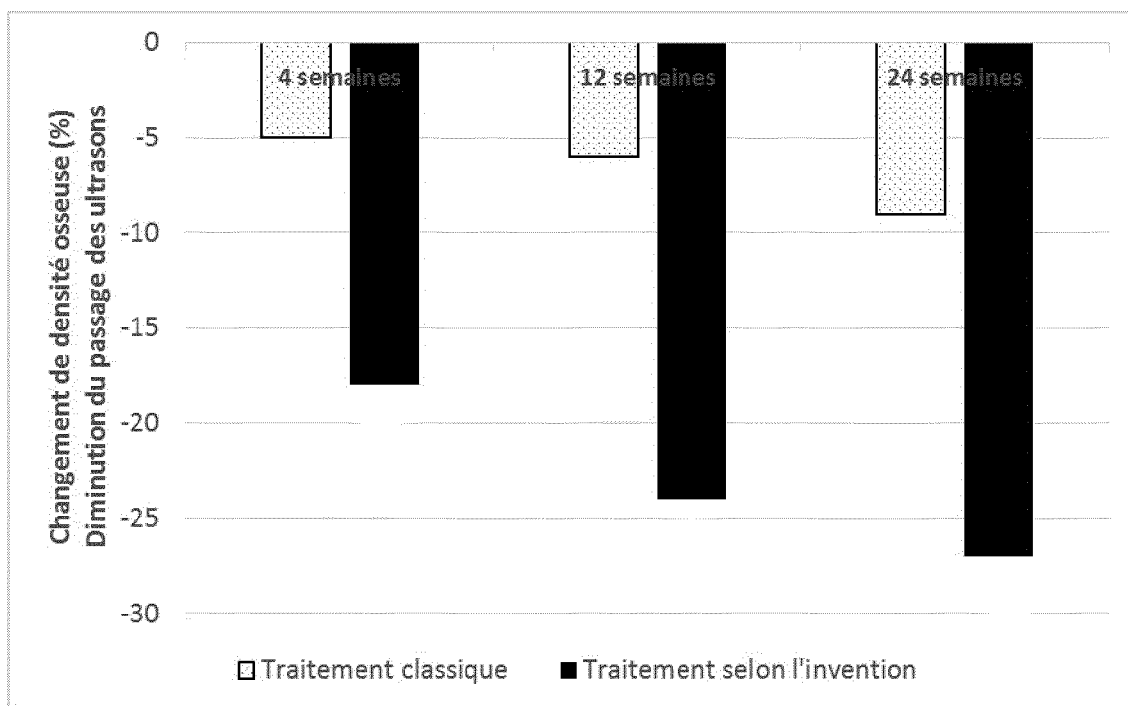


FIG. 1

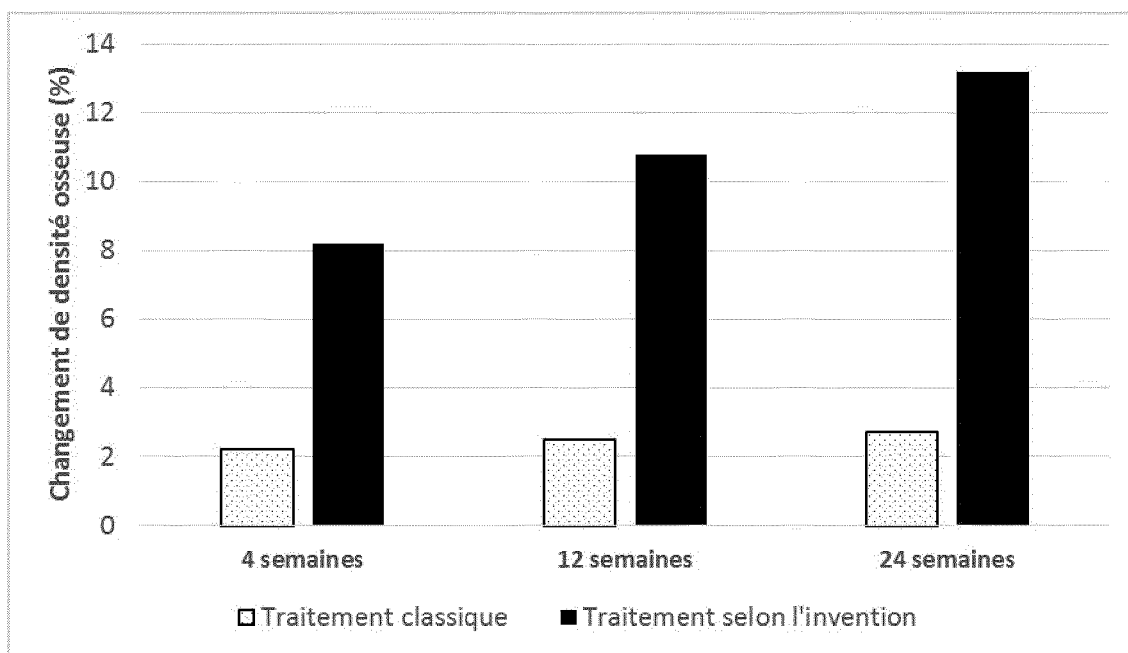


FIG 2

FIG. 2

RAPPORT DE RECHERCHE

articles L.612-14, L.612-53 à 69 du code de la propriété intellectuelle

OBJET DU RAPPORT DE RECHERCHE

L'I.N.P.I. annexe à chaque brevet un "RAPPORT DE RECHERCHE" citant les éléments de l'état de la technique qui peuvent être pris en considération pour apprécier la brevetabilité de l'invention, au sens des articles L. 611-11 (nouveau) et L. 611-14 (activité inventive) du code de la propriété intellectuelle. Ce rapport porte sur les revendications du brevet qui définissent l'objet de l'invention et délimitent l'étendue de la protection.

Après délivrance, l'I.N.P.I. peut, à la requête de toute personne intéressée, formuler un "AVIS DOCUMENTAIRE" sur la base des documents cités dans ce rapport de recherche et de tout autre document que le requérant souhaite voir prendre en considération.

CONDITIONS D'ETABLISSEMENT DU PRESENT RAPPORT DE RECHERCHE

☒ Le demandeur a présenté des observations en réponse au rapport de recherche préliminaire.

☒ Le demandeur a maintenu les revendications.

☐ Le demandeur a modifié les revendications.

☐ Le demandeur a modifié la description pour en éliminer les éléments qui n'étaient plus en concordance avec les nouvelles revendications.

☐ Les tiers ont présenté des observations après publication du rapport de recherche préliminaire.

☐ Un rapport de recherche préliminaire complémentaire a été établi.

DOCUMENTS CITES DANS LE PRESENT RAPPORT DE RECHERCHE

La répartition des documents entre les rubriques 1, 2 et 3 tient compte, le cas échéant, des revendications déposées en dernier lieu et/ou des observations présentées.

☒ Les documents énumérés à la rubrique 1 ci-après sont susceptibles d'être pris en considération pour apprécier la brevetabilité de l'invention.

☐ Les documents énumérés à la rubrique 2 ci-après illustrent l'arrière-plan technologique général.

☐ Les documents énumérés à la rubrique 3 ci-après ont été cités en cours de procédure, mais leur pertinence dépend de la validité des priorités revendiquées.

☐ Aucun document n'a été cité en cours de procédure.

1. ELEMENTS DE L'ETAT DE LA TECHNIQUE SUSCEPTIBLES D'ETRE PRIS EN CONSIDERATION POUR APPRECIER LA BREVETABILITE DE L'INVENTION

WO 2017/202939 A1 (NESTEC SA [CH])
30 novembre 2017 (2017-11-30)

US 2002/146463 A1 (CLAYTON PAUL [GB])
10 octobre 2002 (2002-10-10)

US 2003/190381 A1 (BLAND JEFFREY S [US] ET AL)
9 octobre 2003 (2003-10-09)

RIVA A ET AL: "Effects of a curcumin-based supplementation in asymptomatic subjects with low bone density: a preliminary 24-week supplement study",
EUROPEAN REVIEW FOR MEDICAL AND PHARMACOLOGICAL SCIENCES,
vol. 21, 1 avril 2017 (2017-04-01), pages 1684-1689, XP009510883,
ISSN: 2284-0729

JEAN-PHILIPPE BONJOUR ET AL: "Minerals and vitamins in bone health: the potential value of dietary enhancement",
BRITISH JOURNAL OF NUTRITION,
vol. 101, no. 11,
1 avril 2009 (2009-04-01), page 1581,
XP055194381,
ISSN: 0007-1145, DOI:
10.1017/S0007114509311721

KRISHI V PEDDADA ET AL: "Role of Curcumin in Common Musculoskeletal Disorders: a Review of Current Laboratory, Translational, and Clinical Data : Curcumin for Musculoskeletal Disorders",
ORTHOPAEDIC SURGERY,
vol. 7, no. 3, 1 août 2015 (2015-08-01), pages 222-231, XP055549590,
ISSN: 1757-7853, DOI: 10.1111/os.12183

US 2009/131373 A1 (GIORI ANDREA [IT] ET AL)
21 mai 2009 (2009-05-21)

2. ELEMENTS DE L'ETAT DE LA TECHNIQUE ILLUSTRANT L'ARRIERE-PLAN TECHNOLOGIQUE GENERAL

NEANT

3. ELEMENTS DE L'ETAT DE LA TECHNIQUE DONT LA PERTINENCE DEPEND DE LA VALIDITE DES PRIORITES
NEANT