

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
13 octobre 2011 (13.10.2011)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 2011/124571 A1**

(51) Classification internationale des brevets :  
*A61K 31/4188* (2006.01) *A61P 27/02* (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/EP2011/055273

(22) Date de dépôt international :  
5 avril 2011 (05.04.2011)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
FR 10/52589 6 avril 2010 (06.04.2010) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :  
**ASSISTANCE PUBLIQUE - HOPITAUX DE PARIS**  
[FR/FR]; 3, avenue Victoria, F-75004 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **SEDEL, Frédéric** [FR/FR]; 17 rue des rigoles, F-75020 Paris (FR). **BELLANGER, Agnès** [FR/FR]; 73 boulevard de Montparnasse, F-75006 Paris (FR).

(74) Mandataire : **FLESSELLES, Bruno**; BF IP, 4 rue Ribera, F-75016 Paris (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))

(54) Title : PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS HIGHLY DOSED WITH BIOTIN

(54) Titre : COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES FORTEMENT DOSEES EN BIOTINE

(57) Abstract : The invention relates to novel pharmaceutical compositions highly dosed with biotin, as well as to the use thereof in treating visual impairments which are related, in particular, to optic atrophy.

(57) Abrégé : L'invention se rapporte à de nouvelles compositions pharmaceutiques fortement dosées en biotine, ainsi qu'à leur utilisation dans le traitement de déficiences visuelles, notamment liées à des atrophies optiques.



WO 2011/124571 A1

## COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES FORTEMENT DOSÉES EN BIOTINE

L'invention se rapporte à de nouvelles compositions pharmaceutiques fortement dosées en biotine, ainsi qu'à leur utilisation dans le traitement de déficiences visuelles, notamment liées à des atrophies optiques.

5

La biotine (ou vitamine H) est une vitamine hydrosoluble ubiquitaire, naturellement retrouvée dans de nombreux aliments dont les abats, l'œuf et certains légumes. La biotine apportée par l'alimentation provient de la biocytine (dimère biotine-lysine) produit de la dégradation des protéines par les protéases et  
10 peptidases digestives. La biotine libre est produite dans la lumière intestinale par action de la biotinidase. La biotine est ensuite transportée par plusieurs transporteurs dont le *sodium-dependent multivitamin transporter* (SMVT). L'élimination de la biotine est essentiellement urinaire sous forme de catabolites. Des carences acquises peuvent s'observer chez les sujets dénutris, ou en cas  
15 d'intoxication par l'avidine contenue dans le blanc d'œuf (l'avidine se lie à la biotine dans la lumière du tube digestif et empêche son absorption).

Chez les mammifères, la biotine sert de co-facteur pour quatre carboxylases du métabolisme intervenant dans plusieurs étapes-clé du métabolisme énergétique dont la pyruvate carboxylase (néoglucogénèse), la 3-  
20 methylcrotonyl CoA et la propionyl CoA carboxylases (catabolisme de certains acides aminés qui fournissent des métabolites intermédiaires au cycle de Krebs) ; et l'acétyl CoA carboxylase (synthèse des acides gras).

Au cours des dernières années, il a en outre été montré que la biotine pouvait réguler l'expression de nombreux gènes via un mécanisme de  
25 biotinylation/dé-biotinylation des histones, édifices protéiques qui régulent la conformation de l'ADN et, par ce biais, l'accès de certaines régions du génome aux facteurs de transcription. Il semble qu'un grand nombre des gènes dont l'expression est régulée par la biotine codent pour des protéines impliquées dans le métabolisme énergétique (Zempleni et al., 2009).

Chez l'homme, deux maladies métaboliques héréditaires touchent  
30 directement le métabolisme de la biotine : le déficit en biotinidase et le déficit en holocarboxylase synthétase (Zempleni et al., 2009). La biotinidase est indispensable pour la libération de la biotine libre à partir de la biocytine générée par protéolyse. L'holocarboxylase synthase est, elle, impliquée dans la fixation de  
35 la biotine libre aux 4 apocarboxylases biotine dépendantes (3-methylcrotonyl CoA carboxylase, propionyl CoA carboxylase, pyruvate carboxylase et acétyl CoA

carboxylase). Ces deux maladies ont des présentations cliniques polymorphes mais les premiers signes apparaissent en général dans la petite enfance: acidose métabolique, crises d'épilepsie, hypotonie, troubles de conscience, ataxie cérébelleuse, surdité de perception, rash cutané, alopecie. Ces symptômes  
5 peuvent être améliorés de façon spectaculaire (notamment en cas de déficit en biotinidase) par de petites doses de biotine (entre 5 et 20 mg/jour). Des formes tardives de déficit en biotinidase débutant à l'adolescence ou à l'âge adulte ont également été rapportées notamment chez quelques patients présentant des atteintes médullaires ou une atrophie optique (Ramaekers et al., 1993 ; Wolf et al.,  
10 1998). Dans certains cas, ces troubles neurologiques étaient réversibles sous biotine.

Par ailleurs, une maladie génétique, de transmission autosomique récessive, non directement liée au métabolisme de la biotine, et appelée « biotin-responsive basal ganglia disease » (BBGD, OMIM # 607483) a été décrit pour la  
15 première fois en 1998 chez 10 patients originaires du moyen orient (Ozand et al, 1998). Les patients atteints de BBGD présentaient des épisodes subaigus d'encéphalopathie souvent déclenchés par des épisodes fébriles et caractérisés par une confusion, une épilepsie, une ophtalmoplégie externe, une dysphagie, une faiblesse généralisée menant parfois au coma voire au décès. L'administration de  
20 très fortes doses de biotine (10 mg/kilo/jour) pendant ces accès permettait une récupération partielle ou complète en quelques jours. En absence de traitement, les patients présentaient des séquelles neurologiques graves, notamment une dystonie généralisée permanente en rapport avec des lésions bilatérales des noyaux gris centraux. Le gène responsable de ce syndrome a été identifié  
25 récemment: il s'agit de SLC19A3 codant pour la protéine hTHTR2 qui est un transporteur secondaire de la thiamine (Zeng et al, 2005). La biotine n'étant pas un substrat de hTHTR2 (Subramanian et al., 2006), le mécanisme précis par lequel la biotine améliore le phénotype clinique reste mystérieux.

Une hypothèse pourrait être que la biotine à très forte doses active  
30 l'expression du gène SLC19A3, permettant ainsi de restaurer la fonction du transporteur défectueux. Cette hypothèse de « thérapie d'activation transcriptionnelle » repose sur les observations suivantes

- (1) la biotine régule de nombreux gènes (Zempleni, 2009), et
- (2) l'expression du gène SLC19A3 diminue en cas de carence en  
35 biotine (Vlasova et al., 2005), indiquant que l'activité de ce gène est régulée (directement ou indirectement) par la biotine.

Une autre hypothèse serait que l'activation forcée par de fortes doses de biotine des enzymes biotine dépendantes conduise à une activation du cycle de Krebs via l'apport de substrats anaplérotiques générés par ces enzymes, qui pourrait pallier au déficit du transport de la thiamine, causé par les mutations de SLC19A3.

La biotine est présente en tant que principe actif dans un certain nombre de médicaments. Toutefois, ces composés contiennent une faible quantité de biotine par dose.

10 Dans la plupart des cas, ces médicaments contiennent également d'autres principes actifs (notamment d'autres vitamines). Ces produits sont utilisables par voie orale. Ces produits ayant plusieurs principes actifs contiennent moins de 1 mg de biotine (entre 0,15 et 0,2 mg) par dose unitaire (tablette ou comprimé).

Un médicament vendu en France (Biotine Bayer®) se présente sous forme de comprimés ou de solution injectable et ne contient que de la biotine, en tant que principe actif, ainsi que des excipients. Ce médicament est utilisé comme traitement d'appoint des alopécies diffuses. La biotine Bayer contient 5 mg de biotine par dose unitaire (comprimé ou ampoule injectable).

20 Dans le cadre de la présente invention, une nouvelle forme pharmaceutique (nouveau dosage) de biotine a été développée, permettant une administration d'une grande quantité de biotine par voie orale pour chaque dose unitaire. Ces médicaments peuvent être utilisés pour le traitement de maladies induisant des déficiences visuelles par neuropathie optique, et notamment certaines formes de leucoencéphalopathies présentant des signes cliniques originaux.

Les fortes doses de biotine administrées par les compositions selon l'invention permettent une amélioration des signes cliniques, dont on fait l'hypothèse qu'elle est liée à une bonne assimilation de la biotine apportée. Il est à noter qu'aucun effet toxique de la biotine à très fortes doses n'a été décrit dans la littérature médicale ou chez les patients traités par les inventeurs.

Dans un premier aspect, l'invention se rapporte à une composition pour une administration par voie orale, contenant au moins 20mg, de préférence au moins 40 mg de biotine. Cette composition est préférentiellement à usage pharmaceutique, et est donc un médicament. Il est entendu que chaque dose

unitaire de la composition selon l'invention contient au moins 20 mg, de préférence au moins 40 mg de biotine, en tant que principe actif.

Dans un mode de réalisation préféré, ladite composition contient au moins 50 mg de biotine. Dans un autre mode de réalisation, ladite composition contient  
5 au moins 75 mg de biotine. Dans le mode de réalisation préféré, ladite composition contient au moins 100 mg de biotine.

Dans un mode de réalisation particulier, la composition selon l'invention contient de la biotine en tant que principe actif unique, ainsi que des excipients, sans autre principe actif.

10 Un excipient doit s'entendre comme tout composé formant partie de la formulation qui est destiné à agir comme simple support, c'est-à-dire qui n'est pas destiné à avoir une activité biologique.

La composition selon l'invention peut se présenter sous toute forme connue dans l'art. En particulier, elle se présente sous la forme de gélules, de comprimés  
15 (pelliculés ou non), de pilules ou de tablettes. Dans un autre mode de réalisation, elle se présente sous la forme d'un sirop. Ledit sirop est dosé de telle sorte qu'il contienne au moins 20 mg, de préférence au moins 40 mg de biotine par dose unitaire. La concentration de biotine dans ce sirop est fonction de la dose unitaire que l'on souhaite donner au patient.

20 Des excipients utilisables par l'homme du métier sont bien connus dans l'art. On peut ainsi choisir le talc (E553b), la cellulose microcristalline, le lactose, l'amidon (en particulier de maïs), le stéarate de magnésium (E572), l'acide stéarique (E570).

Lorsque que l'on prépare la composition selon l'invention sous forme de  
25 gélules, un excipient préféré est la cellulose microcristalline.

Lorsque la composition se présente sous la forme d'un comprimé pelliculé, ladite pellicule peut être formée de toute substance connue dans l'art, telle que l'hypromellose (E464), l'éthylcellulose, la macrogol, le Talc (E553b), le dioxyde de titane (E171), l'oxyde de fer (E172).

30 On peut également colorer le principe actif (par tout colorant acceptable, tel que le carmin), ce qui permet de vérifier la bonne dispersion de la biotine dans l'excipient.

Dans un autre aspect, l'invention se rapporte à une composition injectable  
35 contenant au moins 20 mg, de préférence au moins 40 mg de biotine par dose

unitaire, de préférence au moins 50 mg, de façon plus préférée au moins 75 mg, de façon la plus préférée au moins 100 mg de biotine par dose unitaire.

Cette composition injectable peut se présenter sous la forme d'une ampoule contenant la biotine, ainsi que des excipients acceptables. On ajuste la  
5 concentration de biotine selon le volume envisagé de l'ampoule. Certains excipients améliorant la solubilité de la biotine peuvent être utilisés.

Les excipients utilisables pour la fabrication de compositions injectables sont bien connus dans l'art. On peut notamment citer le dihydrogénophosphate de sodium, le bicarbonate de sodium (E550i), le parahydroxybenzoate de méthyle  
10 (E218), le parahydroxybenzoate de propyle (E216), qui peuvent être utilisés ensemble dans des proportions que sait déterminer l'homme du métier. L'eau utilisée est destinée aux préparations injectables. L'injection se fait de préférence par voie intramusculaire. Elle peut également être réalisée par voie intraveineuse.

15 Les compositions fortement dosées en biotine sont particulièrement intéressantes et adaptées pour une utilisation dans le traitement d'une déficience ou d'une atrophie visuelle. Ce traitement peut être un traitement principal ou un traitement d'appoint d'un traitement principal visant à s'attaquer aux causes de l'atrophie visuelle. L'invention se rapporte également à l'utilisation de biotine pour  
20 la préparation d'un médicament destiné à traiter une déficience ou une atrophie visuelle (ou tout autre pathologie citée plus bas), ainsi qu'aux méthodes de traitement de ces pathologies par administration de biotine.

Les compositions fortement dosées en biotine sont particulièrement intéressantes et adaptées pour stabiliser l'état clinique d'un patient atteint d'une  
25 déficience ou d'une atrophie visuelle.

Pour une telle utilisation, il est préférable que la quantité de biotine administrée au patient soit au moins égale à 1 mg/kg/jour, de préférence 3 mg/kg/jour, de façon plus préférée 5 mg/kg/jour, ou au moins égale à 7,5 mg/kg/jour, voire autour de 10 mg/kg/jour. On administre entre 100 et 700 mg de  
30 biotine par jour aux patients, généralement entre 200 et 500 mg par jour, généralement autour de 300 mg par jour.

L'atrophie visuelle (ou atrophie optique) est généralement due à une atrophie du nerf optique, s'accompagnant d'une modification du champ visuel et  
35 d'une baisse de l'acuité visuelle. Elle peut être provoquée par un processus inflammatoire, tumoral, vasculaire ou toxique.

Dans un mode de réalisation particulier, l'atrophie visuelle est observée en l'absence d'une étiologie claire telle que mentionnée ci-dessus.

Dans ce mode de réalisation, l'atrophie visuelle est un symptôme lié à une leuco-encéphalopathie particulière, c'est-à-dire une atteinte de la substance  
5 blanche du cerveau.

Cette leuco-encéphalopathie peut être caractérisée par les éléments suivants : atteinte des régions suivantes de la substance blanche cérébrale : substance blanche péri-ventriculaire, radiations optiques, faisceaux cortico-spinaux, pédoncules cérébelleux, ainsi que l'on peut l'observer par IRM cérébrale,  
10 et une élévation du pic de choline dans le centre semi-ovale, ainsi qu'il peut être observé par spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (SRMN).

Ainsi, on observe des anomalies IRM spécifiques et non retrouvées au cours d'autres leucoencéphalopathies d'origine métabolique (revue dans Sedel et al., 2008) : (1) hypersignal des faisceaux cortico-spinaux ; (2) hypersignal des  
15 radiations optiques ; (3) hypersignal des pédoncules cérébelleux ; (4) hypersignal modéré de la substance blanche péri-ventriculaire.

Sur le plan électrophysiologique, les patients présentent des anomalies évoquant une atteinte uni-ou bi-latérale des nerfs optiques, même en absence de baisse d'acuité visuelle.

20 Une réaction inflammatoire (hypercellularité  $>4$  éléments/mm<sup>3</sup>) est également souvent observée chez les patients.

Cette leuco-encéphalopathie sensible à de fortes doses de biotine s'accompagne ainsi d'une atteinte uni-ou bilatérale des nerfs optiques qui peut être  
25 symptomatique (baisse d'acuité visuelle) ou infra-clinique (détectée uniquement sur les potentiels évoqués visuels, sans signe clinique), qui s'améliore sous traitement. Le syndrome cérébelleux et l'élévation du pic de choline observée par SRMN s'améliorent sous traitement.

Le diagnostic de cette « leuco-encéphalopathie biotine sensible » repose  
30 sur des critères cliniques, radiologiques et neurophysiologiques :

a) critères cliniques : maladie évoluant par poussées s'installant sur quelques jours et au cours desquels le patient peut présenter les symptômes suivants ; syndrome cérébelleux, baisse de l'acuité visuelle unilatérale. Entre ces épisodes subaigus, les patients peuvent présenter des céphalées, des troubles  
35 psychiatriques, et des séquelles des poussées antérieures : syndrome cérébelleux permanent, baisse de l'acuité visuelle uni ou bi latérale permanente.

b) critères radiologiques : L'IRM cérébrale montre une leuco-encéphalopathie caractéristique qui intéresse les régions suivantes de la substance blanche cérébrale : substance blanche péri-ventriculaire, radiations optiques, faisceaux cortico-spinaux, pédoncules cérébelleux. L'IRM des nerfs optiques peut montrer une atrophie optique uni- ou bi-latérale. La spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (SRMN) montre une élévation du pic de choline dans le centre semi-ovale.

c) critères neurophysiologiques : l'étude des potentiels évoqués visuels peut montrer une augmentation des ondes P100 bilatérale en rapport avec une atteinte des deux nerfs optiques ou une absence d'onde P100 dans les cas sévères. Le potentiel évoqué visuel (PEV) est la réponse électrique du cortex qui est provoquée par une stimulation visuelle. Les PEV résultent de l'enregistrement des variations de potentiels générés par l'activité bio-ionique du cortex occipital consécutif à un stimulus visuel dont un paramètre varie dans le temps. Les PEV étudient le fonctionnement maculaire et périmaculaire ainsi que la conduction des voies visuelles.

On administre la composition selon l'invention aux patients présentant les critères sus-définis, à une dose telle que mentionnée ci-dessus, en particulier, 100 mg trois fois par jours pendant 3 mois.

En cas d'amélioration certaine d'un des paramètres après réévaluation clinique, radiologique (IRM+SRMN) et électrophysiologique, le traitement peut être poursuivi. La dose de biotine peut être adaptée (augmentée ou diminuée).

Si aucun des paramètres ne s'est amélioré de façon certaine, mais que l'on a une forte suspicion diagnostique (clinique, IRM, potentiels évoqués visuels fortement évocateurs), on poursuit le traitement thérapeutique pendant 3 mois supplémentaires (en adaptant éventuellement la dose de biotine) au terme desquels une nouvelle évaluation clinique, radiologique (IRM+SRMN) et électrophysiologique est effectuée.

On peut également utiliser les compositions selon l'invention pour le traitement de patients souffrant d'autres pathologies :

a) suspicion de BBGD : épisodes d'encéphalopathie déclenchées par des épisodes fébriles et au cours desquels l'IRM cérébrale montre des lésions en hypersignal FLAIR/T2 des noyaux gris centraux (putamen et noyaux caudés). Une posologie de 10mg/kilo/jour doit être proposée durant les épisodes

d'encéphalopathie, associée à de la vitamine B1 (500 mg/jour) (Debs et al., 2010). Ce test thérapeutique doit être accompagné d'une étude génétique avec recherche de mutations dans le gène SLC19A3.

- b) suspicion de pathologie biotine sensible : affection neurologique « sans diagnostic » évoluant par épisodes subaigus et associant diversement les signes cliniques suivants : atrophie optique uni-ou bi-latérale, syndrome cérébelleux subaigu, atteinte des noyaux gris centraux.

- c) autre pathologie neurologique potentiellement liée à un trouble du métabolisme énergétique : on peut citer la maladie d'Alzheimer, la chorée de Huntington, la maladie de Parkinson, ou certaines épilepsies symptomatiques. La biotine fortement dosée peut ainsi être utilisée comme traitement d'appoint pour réduire les symptômes observés pour ces maladies.

### Description des figures

- Figure 1 : Contrôles IRM et spectroscopie RMN réalisés sur la patiente 1 avant (figure 1A) et après traitement (figure 1B). Sur l'IRM réalisée avant traitement, on observe une leucoencéphalopathie touchant les pédoncules cérébelleux (PC), les faisceaux cortico-spinaux (CS), les radiations optiques (RO), et la substance blanche péri-ventriculaire (PV). La spectroscopie par RMN montre une augmentation du pic de choline (Cho, pic le plus à gauche), qui devrait être à une hauteur semblable au pic situé juste à sa droite. Après traitement, les signes de leucoencéphalopathie et le pic de choline ont nettement diminué.
- Figure 2 : Contrôles IRM et spectroscopie RMN réalisés sur la patiente 2 avant (figure 2A) et après traitement (figure 2B). Sur l'IRM réalisée avant traitement, on observe une leucoencéphalopathie touchant les pédoncules cérébelleux (PC), les faisceaux cortico-spinaux (CS), les radiations optiques (RO), et la substance blanche péri-ventriculaire (PV). La spectroscopie par RMN montre une augmentation du pic de choline (Cho). Après traitement, le pic de choline a diminué.
- Figure 3 : Contrôles IRM réalisés sur le patient 3 avant (figure 3A) et après traitement (figure 3B). Sur l'IRM réalisée avant traitement, on observe une leucoencéphalopathie touchant les pédoncules cérébelleux (PC), les faisceaux cortico-spinaux (CS), les radiations optiques (RO), et plus faiblement la substance blanche péri-ventriculaire (PV). Après traitement, les signes de leuco-encéphalopathie ont disparu.

Les exemples suivants montrent l'intérêt d'un traitement avec les préparations selon l'invention.

## 5 Exemples

### Exemple préliminaire : Préparation de gélules fortement dosée en biotine

La biotine, matière première, est obtenue auprès d'un grossiste établissement pharmaceutique LA COOPER (Coopération Pharmaceutique Française) de MELUN. Avant mélange avec l'excipient (cellulose microcristalline),  
10 une pincée de carmin est ajoutée au principe actif (traceur de la bonne répartition dans le mélange). La répartition du mélange est ensuite réalisée dans des gélules n°1 (0,50 ml).

Pour 100 gélules dosées à 100 mg, on effectue le mélange suivant :

- biotine : 10 g
- 15 - carmin : une pincée
- cellulose microcristalline : qsp 50 ml

### Exemple 1

Un patient de sexe féminin (54 ans en 2010) a présenté une baisse de l'acuité visuelle de l'oeil gauche suivie d'une baisse d'acuité visuelle de l'oeil droit,  
20 10 jours plus tard (mai 2002). La baisse d'acuité visuelle est indolore mais a été précédée de cervicalgies et de céphalées. Une atrophie optique s'est installée rapidement. En décembre 2002, elle présente sur plusieurs jours des troubles de l'équilibre, des troubles sphinctériens (dysurie) et des paresthésies des 4 membres.

25 L'examen neurologique met en évidence des Réflexes vifs aux 4 membres avec signe de Babinski bilatéral, ainsi qu'un syndrome cérébelleux cinétique du membre inférieur Gauche.

L'IRM réalisée à cette époque montre une leucoencéphalopathie touchant la substance blanche périventriculaire, les faisceaux cortico-spinaux au niveau des capsules internes et du tronc cérébral avec un hypersignal franc, les radiations  
30 optiques et les pédoncules cérébelleux, surtout à droite. La spectro RMN du 6 décembre 2002 ne montre pas d'élévation du pic de choline. L'IRM médullaire est normale. Plusieurs contrôles IRM en juillet 2003 et mai 2004 montrent un aspect superposable (figure 1A). Le pic de choline est cependant élevé de façon anormale  
35 sur la spectro RMN de mai 2004.

En juillet 2003, elle compte les doigts à 20cm à droite et voit la main bouger à gauche.

En mai 2004, l'acuité visuelle est chiffrée à 1,6/10 à Droite et à 1/50 ème à gauche. Cette acuité visuelle reste stable jusqu'en avril 2006 où un traitement par  
5 la biotine à la dose de 20 mg/jour est introduit.

Après deux mois de traitement, la patient a l'impression de voir un peu mieux. Après trois mois de traitement (07/2006), l'acuité visuelle est chiffrée à 4/10 à droite et toujours 1/50 à gauche. Cette amélioration initiale se maintient au contrôle à 7 mois (Nov 2006).

10 En décembre 2006, le traitement est augmenté à 100 mg/jour.

Après deux semaines, la patiente commence à pouvoir lire les gros titres d'un journal.

En juillet 2007 (après 15 mois de traitement), l'acuité visuelle est notée à 6/10 à droite et à 1/20 à gauche. Les PEVs visuels montrent alors une réponse  
15 corticale à droite retardée à +4,5DS (la réponse était nulle avant traitement).

La patiente signale également une amélioration de ses problèmes d'équilibre. L'IRM du mois de Juillet (2007) montre une normalisation du pic de choline, ainsi qu'une diminution nette de l'intensité de signal de la leucoencéphalopathie (figure 1 B).

20

### Exemple 2

Un traitement à base de biotine fortement dosé a été donné à une patiente de 72 ans (en 2010). Cette patiente se plaignait de migraines depuis l'âge de 20 ans.

25 En 2004 (66 ans), elle présenta des troubles psychiatriques à type de délire de persécution pendant un an. Une psychose maniaco-dépressive a été diagnostiquée, à la vue de la récurrence des troubles à type d'accès maniaques (2 ou 3 épisodes en tout).

En 2006, 2007 et 2008, elle présenta des troubles de la marche  
30 paroxystiques décrits comme des troubles de l'équilibre associés à une faiblesse des membres inférieurs qui duraient à chaque fois, moins de 24 heures.

Le 1er épisode de 2006 a été accompagné d'une fièvre et la ponction lombaire de l'époque montrait 17 éléments (lymphocytes), une protéinorachie à 0,3 g/l. Entre ces épisodes, elle conservait des troubles de l'équilibre discrets.

35 Fin 2006 est apparue une baisse de l'acuité visuelle bilatérale indolore, prédominant du côté droit, d'aggravation par paliers » entre 2006 et 2007 (en 2007,

elle comptait seulement les doigts à droite et l'acuité visuelle à gauche était évaluée à 2/10ème).

Au cours de l'été 2008, les troubles de l'équilibre devinrent permanents.

L'examen clinique en mai 2009 montrait un discret syndrome cérébelleux statique, mais également cinétique du membre supérieur droit. Les réflexes ostéo tendineux étaient vifs aux quatre membres, mais il n'existait pas de signe de Babinski.

L'IRM cérébrale montrait une leucoencéphalopathie faite d'hyper signaux péri-ventriculaires, des faisceaux pyramidaux au niveau des pédoncules cérébraux et du diencephale. Cette leucoencéphalopathie touchait aussi les radiations optiques et dans une moindre mesure les pédoncules cérébelleux (Figure 2A).

Les potentiels évoqués visuels réalisés en juin 2009 ne montraient aucune réponse corticale. L'acuité visuelle était chiffrée à 1 à droite ; 2/10 à gauche. A l'époque, la patiente se plaignait en outre de céphalées fréquentes (au moins une crise par semaine). Un traitement par biotine (3 x 100 mg/jour) fut débuté en juin 2009.

En Septembre 2009, la patiente notait une amélioration de son acuité visuelle : elle pouvait lire les numéros de téléphone, elle distinguait les visages et pouvait lire les gros titres des journaux. Elle signalait une diminution importante de la fréquence des céphalées : 1 à 2/mois. L'équilibre était plus assuré, notamment lors du demi-tour. Elle pouvait faire la cuisine seule ce qui n'était pas le cas auparavant. L'IRM était inchangée de même que la spectro IRM cérébrale. Par contre les potentiels évoqués visuels montraient la réapparition d'une onde P100 à gauche (aucune réponse n'était notée à droite) de latence allongée (126,5 ms).

Le traitement fut poursuivi à la même dose. En Janvier 2010 (après 6 mois de traitement), les potentiels évoqués montraient une ébauche d'onde P100 à droite ainsi qu'une amélioration de la latence de l'onde P100 gauche (passée de 126,5 à 111,8 ms). La spectro IRM cérébrale montrait une nette diminution du pic de choline et du rapport choline/créatine alors que la leucoencéphalopathie demeurait inchangée (Figure 2B). Le traitement par biotine a été augmenté à 600 mg/jour. Ce traitement est toujours en cours.

### Exemple 3

Un patient de 40 ans (né en 1970) présentait plusieurs épisodes de diplopie transitoires pour lesquels il avait consulté en 2004, sans qu'il soit possible de retrouver une étiologie.

En Janvier 2007, il présenta le matin au réveil une dysarthrie pseudo-ébrioise. Cette dysarthrie s'aggrava légèrement entre Janvier et Février 2007. En mars 2007, après hospitalisation, l'examen clinique montrait simplement une dysarthrie ataxique ainsi qu'un léger syndrome cérébelleux statique. L'examen clinique était normal par ailleurs. La ponction lombaire montrait un liquide inflammatoire avec 7 éléments/mm<sup>3</sup> (lymphocytes). L'IRM cérébrale montrait une leucoencéphalopathie touchant les faisceaux cortico-spinaux au niveau des capsules internes et du tronc cérébral, les radiations optiques et plus faiblement la substance blanche péri-ventriculaire (Figure 3A). L'acuité visuelle était normale.

En mars 2007, un traitement par biotine (200 mg/jour) fut débuté pour une durée totale de 2 mois. Bien qu'aucune amélioration clinique ne fût constatée, l'IRM de contrôle réalisée en Janvier 2008 montrait une disparition complète de la leuco-encéphalopathie (Figure 3B). Les potentiels évoqués visuels montraient des composantes corticales de latence et morphologie normale à droite mais d'amplitude réduite. A gauche, la réponse corticale était dispersée. Ces résultats étaient en faveur d'un dysfonctionnement infra-clinique des voies visuelles gauches.

Ce patient a été perdu de vue d'Octobre 2008 à Juillet 2010 et a arrêté son traitement pendant ce laps de temps. Son état neurologique s'est aggravé notamment sa dysarthrie et ses troubles de l'équilibre et cette aggravation a conduit à l'utilisation d'un fauteuil roulant. Durant ce laps de temps, une atrophie du tronc cérébral et du cervelet est apparue sur l'IRM cérébrale. La reprise du traitement a permis la stabilisation de l'état de ce patient.

#### Exemple 4

Une patiente de 49 ans, née en 1961, présentait des antécédents d'uvéite postérieure bilatérale compliquée d'une chorioretinite et d'une cataracte bilatérale. Aucune étiologie n'a été retrouvée malgré un bilan très complet. Elle présente un surpoids et un diabète de type 2. Elle est suivie en psychiatrie depuis 1998 pour des troubles psychotiques apparus suite à l'accouchement de son fils. Depuis cette époque, elle a été hospitalisée de façon itérative pour des épisodes délirants avec hallucinations oniroïdes. Une IRM a été réalisée dans le cadre du bilan de sa maladie et montre une leucoencéphalopathie touchant les faisceaux cortico-spinaux, les pédoncules cérébelleux, les radiations optiques et la substance blanche périventriculaire. L'examen clinique montrait une ataxie cérébelleuse très discrète mais rien de plus.

En Septembre 2008, un traitement par biotine (100 mg deux fois par jour) fut débuté. Trois mois plus tard (Décembre), l'IRM de contrôle montrait une diminution significative du pic de choline mais sans modification de la leucoencéphalopathie. La patiente fut ensuite perdue de vue.

5

#### Conclusion

Le tableau I suivant résume les symptômes cliniques et observations radiologiques et neurophysiologiques chez les patients des exemples 1 à 4.

| Patient                                                                     | 1    | 2   | 3   | 4    |
|-----------------------------------------------------------------------------|------|-----|-----|------|
| <b>Caractéristiques cliniques</b>                                           |      |     |     |      |
| Sexe                                                                        | F    | F   | M   | F    |
| Age dernier examen                                                          | 53   | 71  | 38  | 47   |
| Age de début des troubles                                                   | 46   | 68  | 34  | 37   |
| Baisse acuité visuelle bilatérale                                           | +    | +   | -   | +    |
| Syndrome cérébelleux                                                        | +    | +   | +   | +    |
| Syndrome pyramidal                                                          | +    | -   | -   | -    |
| Troubles psychiatriques                                                     | -    | +   | -   | +    |
| céphalées                                                                   | +    | +   | -   | -    |
| <b>Caractéristiques radiologiques, électrophysiologiques et biologiques</b> |      |     |     |      |
| Leuco-encéphalopathie péri-ventriculaire                                    | +    | +   | -   | +    |
| Hypersignal des radiations optiques                                         | +    | +   | +   | +    |
| Hypersignal des pédoncules cérébelleux                                      | +    | +   | -   | +    |
| Hypersignal des faisceaux cortico-spinaux                                   | +    | +   | +   | +    |
| Élévation de la choline (SRMN)                                              | +    | +   | NF  | +    |
| PEV : retard des ondes 100 ou absence de réponse                            | +    | +   | +   | NF   |
| EMG                                                                         | NI   | NI  | NI  | NI   |
| Éléments par mm <sup>3</sup> dans le liquide céphalo-rachidien (LCR)        | 8    | 17  | 7   | 3    |
| Protéines dans le LCR                                                       | 0,72 | 0,3 | 0,5 | 0,34 |

NF : non fait

10 Tableau I : caractéristiques avant traitement

Ainsi, tous les patients ont présenté une amélioration clinique ou para-clinique suivant l'introduction d'un traitement par la biotine à fortes doses.

Cette amélioration a porté sur les manifestations cliniques (acuité visuelle et ataxie) chez 2 patients / 4, (patients 1 et 2) sur les anomalies d'IRM (diminution de l'hypersignal de la substance blanche) chez 2 patients / 4 (patients 1 et 3), sur les anomalies de spectroscopie par résonance magnétique (diminution du pic de choline dans le centre semi-ovale) chez 3 patients / 3 (1, 2, 4) et sur les potentiels évoqués visuels chez 2 patients / 2 (patients 1 et 2). Il faut noter que les deux patients n'ayant pas éprouvé d'amélioration clinique nette sous traitement (alors que les paramètres IRM ou de spectroscopie étaient améliorés) ne présentaient que très peu de symptômes avant début du traitement.

Tous les patients n'ont pas eu la même durée de suivi sous traitement (entre 3 mois et 1 an). Il semble néanmoins que les premiers signes à s'améliorer soient : 1) la baisse de l'acuité visuelle chez les patients présentant une diminution avant traitement (patients 1 et 2);

2) la baisse du pic de choline évaluée en spectro RMN et l'amélioration des potentiels évoqués visuels puis

3) après au moins un an, la diminution de l'hypersignal de la substance blanche en IRM (observée chez les 2 patients suivis en IRM pendant un an après traitement (patients 1 et 3).

| Patient | Amélioration acuité visuelle | Amélioration syndrome cérébelleux | Amélioration leucopathie (IRM) | Amélioration pic de choline | Amélioration des PEVs |
|---------|------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|-----------------------|
| 1       | +                            | +                                 | +                              | +                           | +                     |
| 2       | +                            | +/-                               | -                              | +                           | +                     |
| 3       | -                            | -                                 | +                              | NF                          | NF                    |
| 4       | -                            | -                                 | -                              | +                           | NF                    |

NF : non fait

Tableau II : résultats après traitement

## 25 Références

Dabbagh O, Brismar J, Gascon GG, Ozand PT. The clinical spectrum of biotin-treatable encephalopathies in Saudi Arabia. Brain Dev. 1994;16 Suppl:72-80.

- Debs R, Depienne C, Rastetter A, Bellanger A, Degos B, Galanaud D, Keren B, Lyon-Caen O, Brice A, Sedel F. Biotin-Responsive Basal Ganglia Disease (BBGD) in Europeans with novel SLC19A3 mutations. *Arch Neurol*. 2010 Jan;67(1):126-30.
- Ozand PT, Gascon GG, Al Essa M, Joshi S, Al Jishi E, Bakheet S, Al Watban J, Al-Kawi MZ, Dabbagh O. Biotin-responsive basal ganglia disease: a novel entity. *Brain*. 1998 Jul;121 ( Pt 7):1267-79.
- Ramaekers VT, Brab M, Rau G, Heimann G. (1993) Recovery from neurological deficits following biotin treatment in a biotinidase Km variant. *Neuropediatrics* 24:98-102.
- 10 Sedel F, Tourbah A, Fontaine B, Lubetzki C, Baumann N, Saudubray JM, Lyon-Caen O. Leukoencephalopathies associated with Inborn Errors of Metabolism in adults: a diagnostic approach. *J Inherit Metab Dis*. 2008 Jun;31(3):295-307.
- Subramanian VS, Marchant JS, Said HM. Biotin-responsive basal ganglia disease-linked mutations inhibit thiamine transport via hTHTR2 : biotin is not a substrate for
- 15 hTHTR2. *Am J Physiol*. 2006;291(5):851-859
- Vlasova TI, Stratton SL, Wells AM, Mock NI, Mock DM. Biotin deficiency reduces expression of SLC19A3, a potential biotin transporter, in leukocytes from human blood. *J Nutr*. 2005;135(1): 42-47.
- Wolf B, Pomponio RJ, Norrgard KJ, Lott IT, Baumgartner ER, Suormala T,
- 20 Ramaekers VT, Coskun T, Tokatli A, Ozalp I, Hymes J. *J Pediatr*. 1998;132(2):362-5.
- Zempleni J, Wijeratne SS, Hassan YI. Biotin. *Biofactors* 2009;35(1):36-46.
- Zeng WQ, Al-Yamani E, Acierno JS Jr et al. Biotin-responsive basal ganglia disease maps to 2q36.3 and is due to mutations in SCL19A3. *Am J Hum Genet*.
- 25 2005;77(1):16-26.

### Revendications

1. Composition pour une administration par voie orale, contenant plus de 20 mg de biotine par dose unitaire.
- 5 2. Composition selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'elle se présente sous la forme de gélules, de comprimés (pelliculés ou non), de tablettes ou de pilules.
- 10 3. Composition selon l'une des revendications 1 à 2, caractérisé en ce qu'elle contient de la biotine et des excipients, sans autre principe actif.
4. Composition selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce qu'elle contient des excipients choisis parmi le talc, la cellulose microcristalline.
- 15 5. Biotine pour son utilisation dans le traitement d'une déficience ou d'une atrophie visuelle.
- 20 6. Biotine pour son utilisation dans le traitement d'une déficience visuelle selon la revendication 5, dans laquelle la quantité de biotine administrée au patient est au moins égale à 1 mg/kg/jour.
- 25 7. Biotine pour son utilisation dans le traitement d'une déficience visuelle selon la revendication 5 ou 6, dans laquelle la déficience visuelle est liée à leucoencéphalopathie intéressant les régions suivantes de la substance blanche cérébrale : substance blanche péri-ventriculaire, radiations optiques, faisceaux cortico-spinaux, pédoncules cérébelleux, ainsi qu'observé par IRM cérébrale, et une élévation du pic de choline dans le centre semi-ovale, ainsi qu'observé par spectroscopie par résonance magnétique nucléaire.
- 30 8. Biotine pour son utilisation dans le traitement d'une pathologie neurologique liée à un trouble métabolisme énergétique.

1 / 2

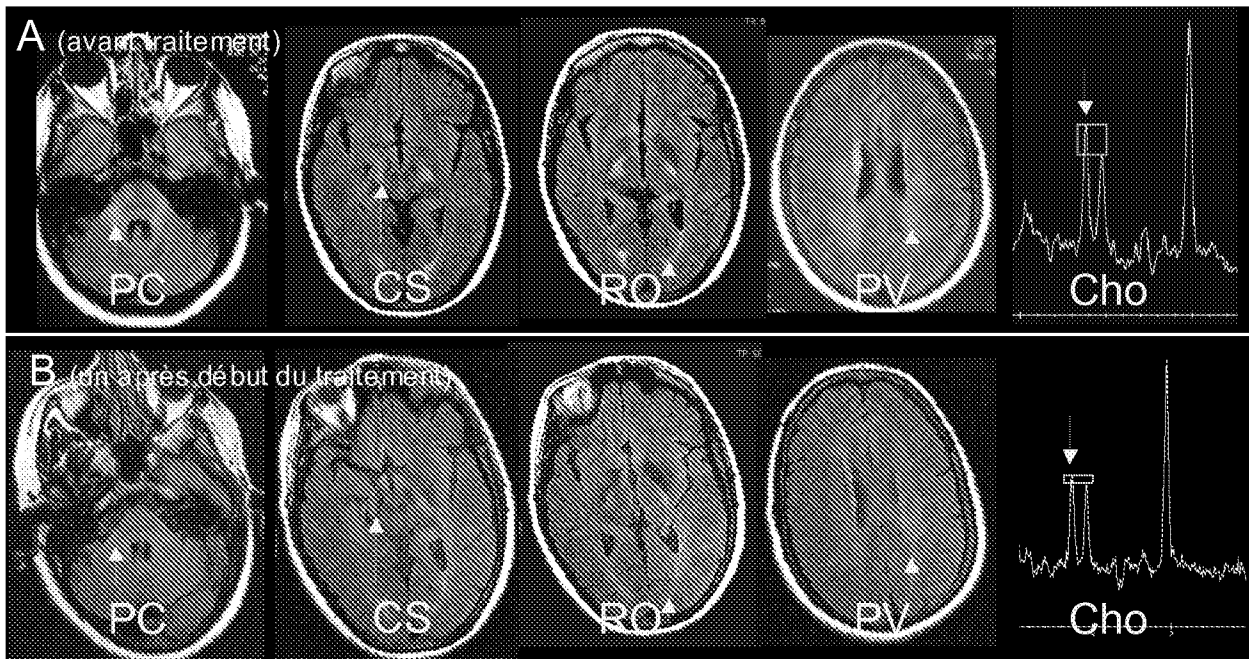


Figure 1

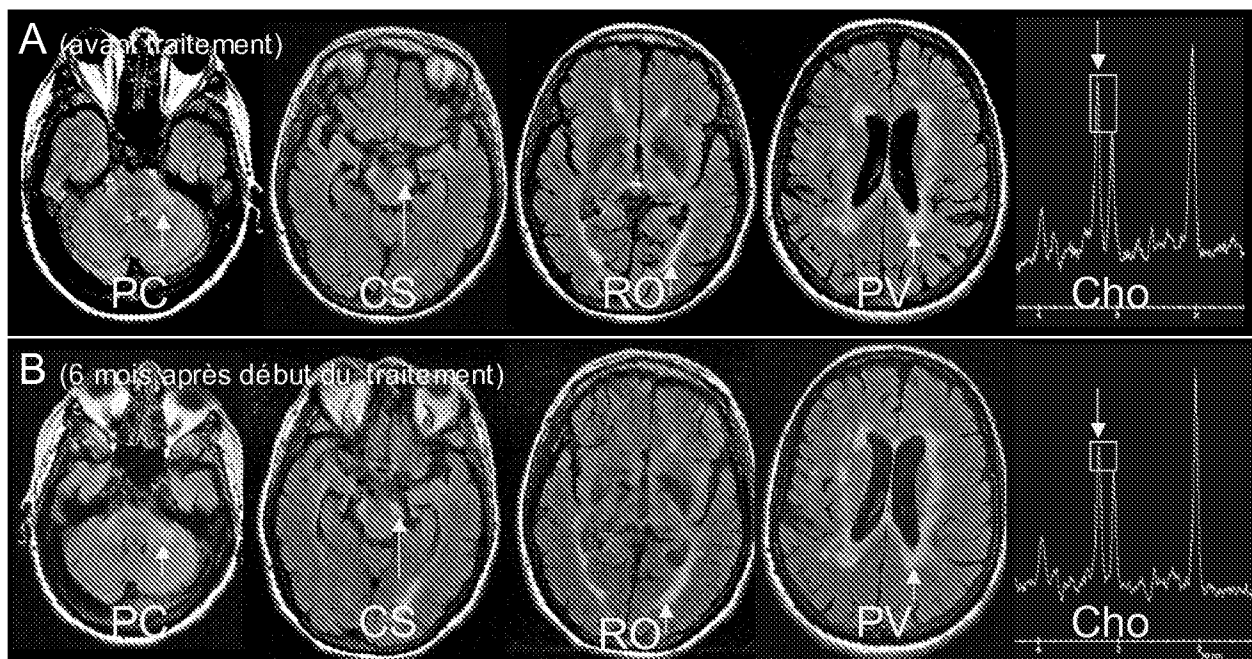


Figure 2

2 / 2

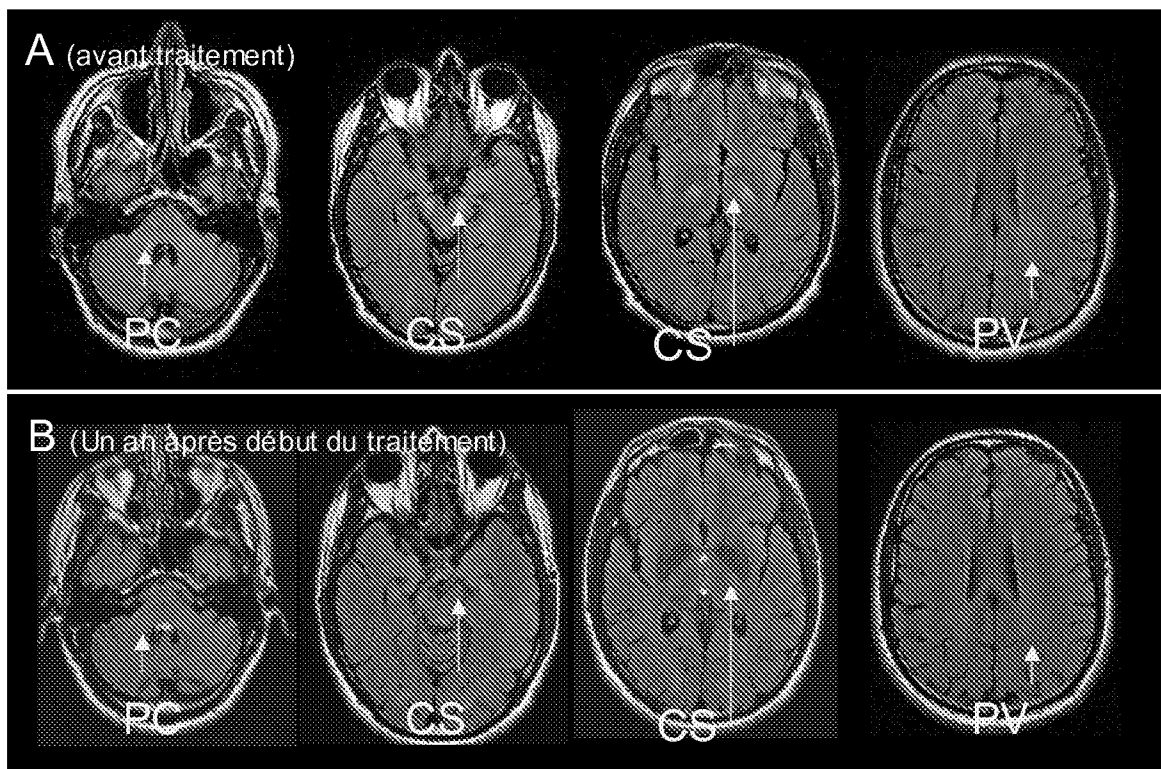


Figure 3

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2011/055273

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
INV. A61K31/4188 A61P27/02  
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, MEDLINE, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                      | Relevant to claim No. |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X         | WEBER PETER ET AL: "Outcome in patients with profound biotinidase deficiency: relevance of newborn screening", DEVELOPMENTAL MEDICINE & CHILD NEUROLOGY, vol. 46, no. 7, July 2004 (2004-07), pages 481-484, XP8126454, ISSN: 0012-1622 | 5,7,8                 |
| A         | page 482, column 2, line 5 - page 483, column 1, paragraph 5<br>-----<br>-/--                                                                                                                                                           | 1                     |



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

\* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 May 2011

Date of mailing of the international search report

18/05/2011

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bonzano, Camilla

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2011/055273

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                         | Relevant to claim No. |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X         | <p>RAHMAN SHAMIMA ET AL: "Late presentation of biotinidase deficiency with acute visual loss and gait disturbance", DEVELOPMENTAL MEDICINE AND CHILD NEUROLOGY, vol. 39, no. 12, December 1997 (1997-12), pages 830-831, XP8126455, ISSN: 0012-1622<br/>page 830, paragraph 3<br/>page 831, column 1, paragraph 2 - column 2, paragraph 2</p> <p>-----</p> | 1,2,5-8               |
| X         | <p>YANG YANLING ET AL: "Spinal cord demyelination associated with biotinidase deficiency in 3 Chinese patients", JOURNAL OF CHILD NEUROLOGY, vol. 22, no. 2, February 2007 (2007-02), pages 156-160, XP8126453, ISSN: 0883-0738<br/>page 157, column 2, paragraph 2<br/>page 159, column 1 - column 2, paragraph 3</p> <p>-----</p>                        | 1,2,5-8               |
| A         | <p>PUERTAS BORDALLO D ET AL: "[Optic neuropathy in biotinidase deficiency]", ARCHIVOS DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE OFTALMOLOGÍA AUG 2004 LNKD-PUBMED:15306966, vol. 79, no. 8, August 2004 (2004-08), pages 393-396, XP8126451, ISSN: 0365-6691<br/>page 395, column 1, paragraph 7</p> <p>-----</p>                                                         | 2                     |
| X         | <p>DATABASE WPI<br/>Week 199724<br/>Thomson Scientific, London, GB;<br/>AN 1997-267712<br/>XP002599161,<br/>&amp; JP 9 095448 A (CALPIS SHOKUHIN KOGYO KK)<br/>8 April 1997 (1997-04-08)<br/>abstract</p> <p>-----</p>                                                                                                                                     | 5,8                   |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

### Information on patent family members

International application No

PCT/EP2011/055273

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|
| JP 9095448                                | A                   | 08-04-1997                 | NONE                |
| -----                                     |                     |                            |                     |

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/EP2011/055273

**A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE**

INV. A61K31/4188 A61P27/02

ADD.

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

**B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE**

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, MEDLINE, WPI Data

**C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS**

| Catégorie* | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents                                                                                                                                             | no. des revendications visées |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| X          | WEBER PETER ET AL: "Outcome in patients with profound biotinidase deficiency: relevance of newborn screening", DEVELOPMENTAL MEDICINE & CHILD NEUROLOGY, vol. 46, no. 7, juillet 2004 (2004-07), pages 481-484, XP8126454, ISSN: 0012-1622 | 5,7,8                         |
| A          | page 482, colonne 2, ligne 5 - page 483, colonne 1, alinéa 5<br>-----<br>-/--                                                                                                                                                              | 1                             |



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

9 mai 2011

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

18/05/2011

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentiaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Bonzano, Camilla

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/EP2011/055273

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie* | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents                                                                                                                                                                                                                                                      | no. des revendications visées |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| X          | <p>RAHMAN SHAMIMA ET AL: "Late presentation of biotinidase deficiency with acute visual loss and gait disturbance", DEVELOPMENTAL MEDICINE AND CHILD NEUROLOGY, vol. 39, no. 12, décembre 1997 (1997-12), pages 830-831, XP8126455, ISSN: 0012-1622<br/>page 830, alinéa 3<br/>page 831, colonne 1, alinéa 2 - colonne 2, alinéa 2</p> <p>-----</p> | 1,2,5-8                       |
| X          | <p>YANG YANLING ET AL: "Spinal cord demyelination associated with biotinidase deficiency in 3 Chinese patients", JOURNAL OF CHILD NEUROLOGY, vol. 22, no. 2, février 2007 (2007-02), pages 156-160, XP8126453, ISSN: 0883-0738<br/>page 157, colonne 2, alinéa 2<br/>page 159, colonne 1 - colonne 2, alinéa 3</p> <p>-----</p>                     | 1,2,5-8                       |
| A          | <p>PUERTAS BORDALLO D ET AL: "[Optic neuropathy in biotinidase deficiency]", ARCHIVOS DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE OFTALMOLOGÍA AUG 2004 LNKD-PUBMED:15306966, vol. 79, no. 8, août 2004 (2004-08), pages 393-396, XP8126451, ISSN: 0365-6691<br/>page 395, colonne 1, alinéa 7</p> <p>-----</p>                                                      | 2                             |
| X          | <p>DATABASE WPI<br/>Week 199724<br/>Thomson Scientific, London, GB;<br/>AN 1997-267712<br/>XP002599161,<br/>&amp; JP 9 095448 A (CALPIS SHOKUHIN KOGYO KK)<br/>8 avril 1997 (1997-04-08)<br/>abrégé</p> <p>-----</p>                                                                                                                                | 5,8                           |

### Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

PCT/EP2011/055273

Document brevet cité  
au rapport de recherche

Date de  
publication

Membre(s) de la  
famille de brevet(s)

Date de publication

|            |   |            |       |
|------------|---|------------|-------|
| JP 9095448 | A | 08-04-1997 | AUCUN |
|------------|---|------------|-------|