

2023-2024

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
Qualification en Pédiatrie

**Encéphalopathies épileptiques
à début néonatal :
Faut-il changer de protocole ?**

**Pyridoxine vs Phosphate de pyridoxal
Cas clinique et revue de la littérature**

THOMAS Jessica

Née le 24/04/1984 à Paris 14e

Sous la direction de Dr BARTH Magalie

Membres du jury

Pr VAN BOGAERT Patrick		Président
Dr BARTH Magalie		Directrice
Dr MOREAU Marie		Membre
Dr SICARD Mélanie		Membre
Dr VRIGNAUD Sandy		Membre

Soutenue publiquement le :
17 septembre 2024

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée THOMAS Jessica
déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiante le **30/08/2024**

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerais les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

Doyen de la Faculté : Pr Nicolas Lerolle

Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie : Pr Sébastien Faure

Directeur du département de médecine : Pr Cédric Annweiler

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	PHYSIOLOGIE	Médecine
ANGOULVANT Cécile	MEDECINE GENERALE	Médecine
ANNWEILER Cédric	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT	Médecine
ASFAR Pierre	REANIMATION	Médecine
AUBE Christophe	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
AUGUSTO Jean-François	NEPHROLOGIE	Médecine
BAUFRETON Christophe	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
BELLANGER William	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELONCLE François	REANIMATION	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
BIERE Loïc	CARDIOLOGIE	Médecine
BIGOT Pierre	UROLOGIE	Médecine
BONNEAU Dominique	GENETIQUE	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
BOUET Pierre-Emmanuel	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
BOURSIER Jérôme	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
BOUVARD Béatrice	RHUMATOLOGIE	Médecine
BRIET Marie	PHARMACOLOGIE	Médecine
CALES Paul	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CAMPONE Mario	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CASSEREAU Julien	NEUROLOGIE	Médecine
CLERE Nicolas	PHARMACOLOGIE / PHYSIOLOGIE	Pharmacie
CONNAN Laurent	MEDECINE GENERALE	Médecine
COPIN Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
COUTANT Régis	PEDIATRIE	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	PHYSIOLOGIE	Médecine
CRAUSTE-MANCIET Sylvie	PHARMACOTECHNIE HOSPITALIERE	Pharmacie
DE CASABIANCA Catherine	MEDECINE GENERALE	Médecine
DESCAMPS Philippe	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
D'ESCATHA Alexis	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
DINOMAIS Mickaël	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	Médecine
DIQUET Bertrand	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE ;	Médecine
DUBEE Vincent	PHARMACOLOGIE CLINIQUE ; ADDICTOLOGIE	Médecine
DUCANCELLA Alexandra	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES	Médecine
	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE	Médecine
	HOSPITALIERE	Médecine
DUVAL Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie
DUVERGER Philippe	PEDOPSYCHIATRIE	Médecine
EVEILLARD Mathieu	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
FAURE Sébastien	PHARMACOLOGIE PHYSIOLOGIE	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	ANATOMIE	Médecine
FOUQUET Olivier	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
FURBER Alain	CARDIOLOGIE	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	PNEUMOLOGIE	Médecine
GOHIER Bénédicte	PSYCHIATRIE D'ADULTES	Médecine
GUARDIOLA Philippe	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine

REMERCIEMENTS

Pour ce moment symbolique, pour l'avoir rendu possible, de tant de façons, je remercie mes parents. Mon père, pour son soutien sans faille, son zen à toute épreuve, sa douceur. Ma mère, pour ses rires et ses larmes, sa tendresse, pour y avoir toujours cru. Je sais que tu es là.

Je remercie Nicolas, pour tout l'amour, le quotidien, les joies, les blagues, les bras tendus et la possibilité de la légèreté. Pour nos enfants, pour tout ce que tu as fait, et fais encore, merci.

Je remercie mes enfants, Lucien et Salomé, pour les leçons quotidiennes de vie, de bonheur, de joie et de folie qu'ils me donnent, pour être ce que vous êtes, pour la joie de grandir près de vous, merci.

Je remercie ma sœur, Esther, un être rare et lumineux qui trace dans le monde un chemin de bonté, d'intelligence et de force. Sans toi, je ne serais pas moi.

Je remercie Magalie Barth, pour son humanité, son humour, et je devrais dire, son génie ! Pour son aide et son attention bienveillante, et pour m'avoir toujours parlée comme à une égale, un jour peut-être, on y croit !

Je remercie Pr Van Bogaert pour l'intégralité de mon parcours en pédiatrie, sa gentillesse, sa passion pour son métier, la façon simple qu'il a de vous accueillir au sein de la grande famille de la neuropédiatrie.

Je remercie Dr Marie Moreau pour ses rires et son sérieux, ses coups de gueule et ses encouragements, ses coups de speed et sa douceur, et grâce à qui j'ai découvert l'humanité planquée derrière les portes vitrées de la néonat.

Je remercie Dr Mélanie Sicard pour son incroyable énergie, sa bienveillance si contagieuse, ses mains tendues, ses compétences et sa pédagogie.

Je remercie Dr Vrignaud pour m'avoir ouvert les portes de la pharmacie du CHU et de ses mystères ! Et pour m'avoir accueillie si gentiment, m'avoir tout expliqué, et avoir toujours été disponible pour mes questions, et pour son intérêt pour le phosphate de pyridoxal !

Je remercie Dr Leboucher et Dr Boussicault pour leur intérêt pour mon étude, pour leur implication hors normes dans leur travail et auprès des internes, pour leurs sourires au café après les gardes, pour leur façon de relativiser, tout en nous enseignant la rigueur et le souci premier du patient, toujours.

Je remercie Pr Auvin pour sa disponibilité inattendue et simple, sa franchise, pour toutes les informations précieuses qu'il m'a transmises, pour son enseignement aussi, tellement pointu, sur les anti épileptiques, et pour les gélules de PLP !

Je remercie mes amies, mes grandes amies, celles pour la vie, celles qui sont toujours près de moi pour me montrer, juste là, le petit morceau de ciel qui donne envie d'avancer. Camille, Elodie, Elsa, Eva, Ianay, Jeanne, Tiphaine. Vous êtes des pépites dans ce monde de brutes, vous brillez de mille feux.

Je remercie mes compagnon-nes d'internat, car ce morceau-là, c'était pas de la tarte ! Mais avec vous ça se mange bien ! Marie Liesse, pour les lapins nains, les petits pois, les tableaux d'émotions, les fous rires, les doutes et les advienne que pourra. Sifounto et Mathilde, pour ces moments dingues dans ce minuscule bureau d'onco, pour tout ce qu'on a partagé. Émilie, pour ton sourire lumineux qui m'a permis de tenir à Cholet, quand le ciel m'est tombé sur la tête. Marine, parce que je ne pensais pas rencontrer un jour quelqu'un comme toi, sans une once de méchanceté en elle, et qui a fait de ce semestre aux Capucins une parenthèse enchantée, malgré le monde. Zoé, pour ton énergie folle, et pour le New Yorkais !

A vous tous qui avez semé sur ma route des petits cailloux blancs pour que je retrouve mon chemin, toutes les fois où j'ai cru me perdre, merci.

Liste des abréviations

AADC	Décarboxylase des acides aminés aromatiques
AFP	Alpha foeto protéine
AICAR	Aminoimidazole carboxamide riboside
ALAT	Alanine aminotransférase
ALDH7A1	Aldéhyde déshydrogénase 7 family, membre A1 ou antiquitine
Alpha AASA	Alpha Amino adipic semi-aldéhyde
AOAA	Aminooxyacetic acid
APGAR	Aspect, pouls, grimace, activité, respiration
APHM	Assistance publique hôpitaux de Marseille
APHP	Assistance publique hôpitaux de Paris
ASAT	Aspartate amino transférase
ATP	Adénosine triphosphate
BCAT2	Aminotransférase 2 des acides aminés ramifiés
BSP	Burst suppression pattern
CAA	Chromatographie des acides aminés
CAMSP	Centre d'action médico-sociale précoce
CAO	Chromatographie des acides organiques
CDG	Congenital Disorders of Glycosylation
CPK	Creatine phosphorylase kinase
EEG	Électro encéphalogramme
ETF	Échographie transfontanellaire
FMN	Flavine mononucléotide
GABA	Acide gamma amino butyrique
GABA-T	GABA transaminase
GAD	Glutamique acide décarboxylase
GGT	Gamma glutamyl transférase
ILAE	International League Against Epilepsy
IRM	Imagerie par résonance magnétique
ISOD	Isolated sulfite oxidase deficiency
IV	Intraveineux
LCR	Liquide céphalo rachidien
MOCOD	Molybdene cofactor deficiency
MPR	Médecine physique et de réadaptation
NGS	Next generation sequencing (sequençage à haut débit)
O2	Dioxygène
PA	Acide pyridoxique
PAGEM	Panel des épilepsies monogéniques
PAL	Phosphatases alcalines
PC	Périmètre crânien
PDE	Pyridoxine dependent epilepsy
PEP	Pression expiratoire positive
PK	Pyridoxal kinase
PL	Pyridoxal

PLP	Phosphate de Pyridoxal
PLPBP	Pyridoxal phosphate binding protein
PM	Pyridoxamine
PMP	Pyridoxamine phosphate
PN	Pyridoxine
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
PNP	Pyridoxine phosphate
PNPO	Pyridox(am)ine 5'-phosphate oxidase
PROSC	Proline synthetase co-transcribed bacterial homolog protein
P2X7	P2 Purinoceptor7
RCIU	Retard de croissance intra utérin
SA	Semaines d'aménorrhée
SAICAR	Succinylaminoimidazole carboxamide riboside
SFNP	Société Française de Neurologie Pédiatrique
SNG	Sonde naso gastrique
TDM	Tomodensitométrie
T3	Troisième trimestre
USA	United States of America
VLA	Acide vanillactique
3OMD	3 O Méthyl Dopa
5HIAA	Acide 5 hydroxyindoleacétique
5HTP	5 Hydroxy Tryptophane

Plan

SERMENT D'HIPPOCRATE	D
RESUME.....	VII
ABSTRACT	VIII
INTRODUCTION.....	1
MÉTHODES	5
1. Case report (partie 1)	5
2. Revue de la littérature (partie 2)	5
3. Modalités pratiques d'un changement de protocole (partie 3)	5
RÉSULTATS.....	6
1. Cas clinique	6
1.1. Présentation du cas : Rayan A.	6
1.1.1. Présentation initiale.....	6
1.1.2. Présentation clinico-biologique et EEG atypiques	11
1.2. Évolution	11
2. Revue de littérature.....	13
2.1. Phénotype du déficit en PNPO	13
2.1.1. Facteurs pronostiques.....	16
2.1.2. Profil biologique	20
2.1.3. Questionnement	23
2.2. Efficacité du PLP.....	24
2.2.1. Déficit en PNPO et sensibilité au PLP	24
2.2.2. Traitement du déficit en PNPO : complexités et paradoxes	27
2.2.3. PLP efficace dans d'autres pathologies	34
2.3. Sécurité du PLP.....	37
2.3.1. Toxicité hépatique	37
2.3.2. Autres toxicités	40
3. Modalités pratiques d'un changement de protocole.	40
3.1. Questionnaire de pratiques à l'échelle nationale.....	40
3.2. Absence de spécialité pharmaceutique	42
3.3. Disponibilité en urgence du PLP.....	44
DISCUSSION ET CONCLUSION	46
BIBLIOGRAPHIE.....	50
LISTE DES FIGURES.....	57
LISTE DES TABLEAUX	58
TABLE DES MATIERES.....	59
ANNEXE.....	I

RESUME

Introduction : Les encéphalopathies épileptiques à début néonatal sont des affections rares et sévères, parfois révélatrices de maladies héréditaires du métabolisme. Certaines de ces maladies métaboliques, comme les déficits en antiquitine ou en Pyridox(am)ine 5'-phosphate oxidase (PNPO), bénéficient de traitements spécifiques, tels que la vitamine B6 (pyridoxine, PN) ou le phosphate de pyridoxal (PLP). Le protocole actuel de prise en soins préconise l'administration de PN, suivie de PLP en cas d'échec. Cependant, étant donné que le PLP est efficace pour traiter les deux déficits, cette étude évalue la possibilité de modifier ce protocole en administrant le PLP en première intention.

Méthodes : Nous avons réalisé une revue narrative portant sur 105 cas de déficit en PNPO, et un case report détaillant un cas atypique de déficit en PNPO. Par ailleurs, une enquête a été menée auprès de la Société Française de Neurologie Pédiatrique pour évaluer l'acceptabilité de l'introduction du PLP en première ligne. Les aspects pratiques, tels que la disponibilité et la formulation galénique du PLP, ont également été explorés en collaboration avec les pharmacies hospitalières du CHU d'Angers et de l'hôpital Robert Debré à Paris.

Résultats : Notre étude a identifié trois facteurs pronostiques importants pour le déficit en PNPO : la prématurité, l'efficacité de la vitaminothérapie, et la précocité des symptômes. Le PLP s'est avéré efficace chez 58% des patients atteints de déficit en PNPO, alors que 42% répondaient à la PN. Des cas de toxicité hépatique associés au PLP, dont deux cas de cirrhose précoce, ont été rapportés, bien que cette toxicité se manifeste après plusieurs mois de traitement. L'enquête a révélé que 90% des pédiatres interrogés étaient favorables à l'utilisation du PLP en première intention dans les encéphalopathies épileptiques néonatales.

Conclusion : Deux nouveaux protocoles de traitement sont proposés : l'un recommandant l'administration du PLP en première ligne chez certains patients seulement, en particulier les prématurés, et l'autre suggérant une association simultanée de PN et PLP d'emblée. Une telle modification de protocole pourrait peut-être, à l'avenir, être adoptée à l'échelle nationale grâce à l'élaboration d'une nouvelle galénique plus fiable.

ABSTRACT

Introduction: Neonatal-onset epileptic encephalopathies are rare, severe conditions, sometimes linked to inherited metabolic diseases. Some of these disorders, such as antiquitin deficiency or Pyridox(am)ine 5'-phosphate oxidase (PNPO) deficiency, can be treated specifically with vitamin B6 (pyridoxine, PN) or pyridoxal phosphate (PLP). The current treatment protocol suggests using PN first, followed by PLP if PN fails. This study explores the possibility of administering PLP as the first-line treatment, given its effectiveness for both deficiencies.

Methods: A narrative literature review of 105 PNPO deficiency cases and an atypical case report were conducted. A survey among the French Society of Pediatric Neurology assessed the acceptability of using PLP as the first-line treatment. Practical aspects, like PLP availability and formulation, were explored with the hospital pharmacies of the University Hospital of Angers and Robert Debré Hospital in Paris.

Results: The study identified three key prognostic factors for PNPO deficiency: prematurity, the effectiveness of vitamin therapy, and early symptom onset. PLP was effective in 58% of PNPO deficiency cases, while 42% responded to PN. Cases of hepatic toxicity linked to PLP, including two instances of early cirrhosis, were reported, though these effects appeared after several months of treatment. The survey indicated that 90% of pediatricians supported using PLP as a first-line treatment for neonatal epileptic encephalopathies.

Conclusion: The study proposes two new treatment protocols: one recommends using PLP first-line for specific patients, particularly premature infants, and the other suggests simultaneously administering PN and PLP from the start. This protocol change could potentially be adopted nationwide in the future, with the development of a more reliable galenic formulation.

INTRODUCTION

Les épisodes convulsifs concernent 1 à 3/1000 nouveaux nés à terme, et 10 fois plus de prématurés.

Dans 85% des cas, les convulsions sont secondaires et lésionnelles, avec comme première cause l'encéphalopathie anoxo-ischémique (40-60% des nouveaux nés à terme) (figure 1) ¹[Ahmad].

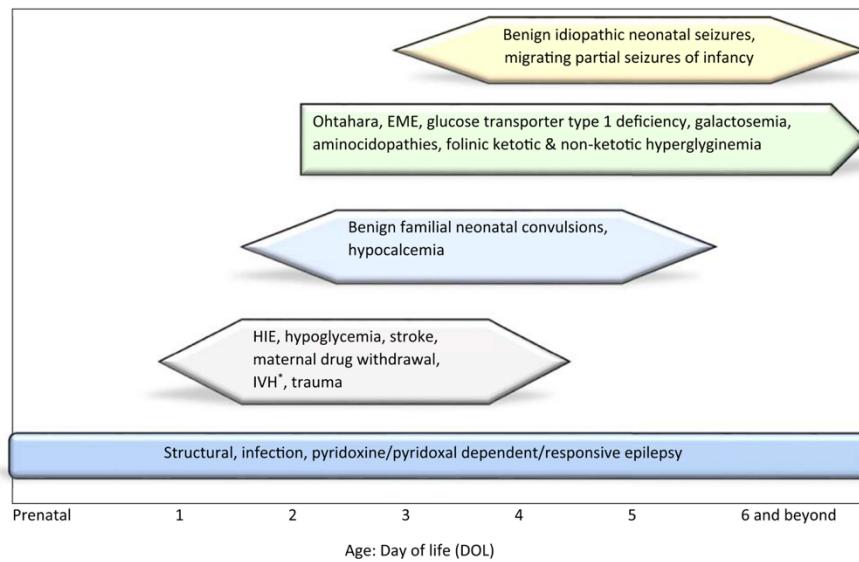


Figure 1 Timing of seizure onset in relation to etiology. *IVH (intraventricular hemorrhage). EME (Early Myoclonic Encephalopathy). (Color version of figure is available online.)

Figure 1. Étiologies des épilepsies néonatales ¹[Ahmad].

Beaucoup plus rarement, ces épisodes convulsifs sont le premier signe d'une encéphalopathie épileptique à début néonatal, au pronostic souvent sévère. Parmi ces pathologies, il est donc urgent de diagnostiquer celles pour lesquelles un traitement spécifique existe, permettant d'améliorer le pronostic vital et fonctionnel des patients : il s'agit en particulier de certaines maladies héréditaires du métabolisme ²[Bahi Buisson].

Devant une encéphalopathie inexpliquée du nouveau-né, il est de ce fait recommandé de réaliser des explorations métaboliques larges, accompagnées d'un EEG et d'une imagerie cérébrale (TDM à la recherche de calcifications, IRM avec spectroscopie) ²[Bahi Buisson].

Parmi les épilepsies néonatales d'origine métabolique, celles liées au métabolisme de la vitamine B6 ont une place particulière, du fait de leur potentielle réponse spectaculaire à la supplémentation en B6.

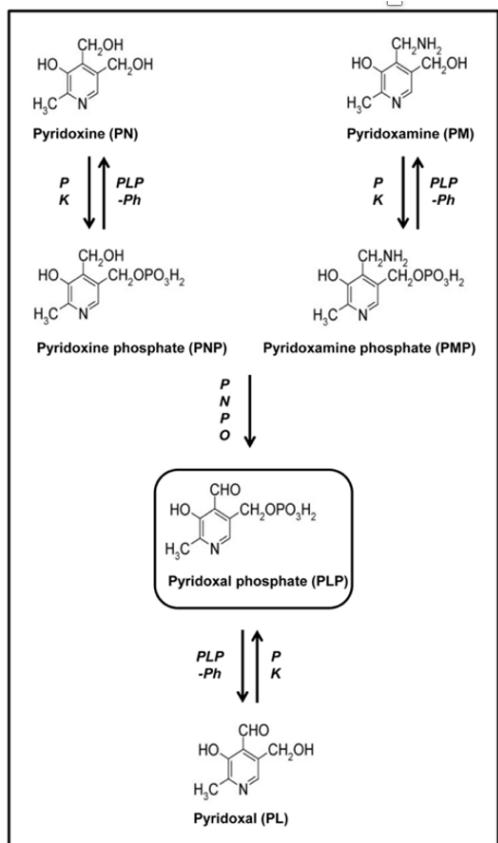


Figure 2. Métabolites de la vitamine B6

³[Albersen]

Il existe 3 dérivés de la vitamine B6 (figure 2) : la pyridoxine (PN), la pyridoxamine (PM), et le pyridoxal (PL). Tous trois sont respectivement phosphorylés par la Pyridoxal kinase (PK) en pyridoxine phosphate (PNP), pyridoxamine phosphate (PMP) et pyridoxal phosphate (PLP).

Ensuite, PNP et PMP sont oxydés pour donner la forme active de la vitamine B6, le PLP. Cette étape est catalysée par la **pyridox(am)ine phosphate oxydase (PNPO)**,

une enzyme dépendante de la FMN (flavine mononucléotide) ³[Albersen].

La PNPO a également un rôle essentiel dans la formation du PLP à partir de produits de dégradation, dont le PMP ⁴[Alghamdi] ⁵ [Darin].

Le PLP est la forme biologiquement active de la vitamine B6, qui intervient comme cofacteur dans plus de 200 réactions enzymatiques. Il exerce également un rôle de protéine chaperonne et de modulateur de facteurs de transcription. Ainsi, le PLP est l'une des molécules les plus centrales du métabolisme cellulaire ⁶[Di Salvo] ⁴[Alghamdi].

Il existe 7 maladies héréditaires du métabolisme identifiées à ce jour responsables d'épilepsies dépendantes de la vitamine B6 avec, par ordre de fréquence, le déficit en antiquitine, aussi appelé

épilepsie pyridoxine dépendante ou PDE, le déficit en PNPO, l'hyperprolinémie de type 2, l'hypophosphatasie congénitale, le déficit en PLPBP ou PROSC, le syndrome hyperphosphatasie avec retard mental, et le MOCOD/ISOD ⁷[Plecko] ⁸[Plecko].

La PDE et le déficit en PNPO sont toutes deux à l'origine d'encéphalopathies épileptiques sévères, précoces et à début anténatal.

Les protocoles les plus fréquemment retrouvés dans la littérature préconisent, en cas de crises convulsives néonatales réfractaires après 2 lignes de traitements antiépileptiques, d'introduire une vitaminothérapie débutant notamment par la vitamine B6, encore appelée pyridoxine (PN), avec un relais secondaire par phosphate de pyridoxal (PLP) si échec de la PN.

Ceci est notamment le cas dans les hôpitaux du Grand Ouest, ainsi que dans le protocole national de diagnostic et de soin des épilepsies vitamino sensibles ⁹[PNDS].

Cette attitude est guidée par le fait que, parmi les épilepsies B6-sensibles à début néonatal, le déficit en antiquitine est le plus fréquent avec une prévalence estimée de 1 :20 000 – 600 000 selon les études ¹⁰[Mastrangelo]. Il se présente typiquement dans la première semaine de vie chez un nouveau-né à terme avec un état de mal épileptique ne répondant pas aux antiépileptiques de première et deuxième ligne et répondant à la PN. Le diagnostic est génétique, et peut être suspecté biologiquement avec l'augmentation de deux marqueurs : l'alpha-AASA urinaire et l'acide pipecolique sanguin.

Le déficit en Pyridox(am)ine 5'-phosphate oxydase (PNPO), maladie autosomique récessive liée à une mutation dans le gène PNPO (OMIM 6032870, situé en 17q21.2) ¹¹[Barile] ¹²[Cellini] est plus rare, avec une prévalence estimée à 1-9/1 000 000¹⁰[Mastrangelo]. Ces nouveaux nés ne répondent pas aux antiépileptiques de première et deuxième ligne, et ne répondent pas toujours à la PN. En revanche, les crises cèdent de façon spectaculaire à l'administration de PLP. Il n'existe pas de marqueur biologique fiable du déficit en PNPO. Le diagnostic est génétique ¹³[Farmania] ⁴[Alghamdi].

Or, le PLP étant la forme biologiquement active de la vitamine B6, tant les patients porteurs d'un déficit en antiquitine que ceux porteurs d'un déficit en PNPO répondront au traitement par PLP¹⁴[Recommandations de l'ILAE] , alors que certains patients porteurs d'un déficit en PNPO ne répondront pas au traitement par PN. Dès lors, on peut donc se demander pourquoi ne pas traiter d'emblée tous les patients avec du PLP.

Nous nous sommes posé cette question à la suite du cas d'un nouveau-né avec déficit en PNPO pris en soins dans l'unité de néonatalogie du CHU d'Angers, dont la présentation clinique était atypique du fait de l'absence de crise d'épilepsie, ainsi que de particularités sur le plan biologique ayant résulté en un retard de mise en place du traitement par PLP.

L'objectif principal de la thèse est d'évaluer s'il serait dans l'intérêt des patients de modifier le protocole de prise en soin des encéphalopathies épileptiques réfractaires à début néonatal en donnant en première intention le phosphate de pyridoxal associé ou non à la pyridoxine.

La faisabilité de ce changement de paradigme est discutée en tenant compte des données de la littérature médicale sur l'efficacité et la sécurité du PLP, des habitudes des équipes amenées à prendre en charge ces malades évaluées au travers d'une enquête menée auprès de membres de la Société Française de Neurologie Pédiatrique, et de la disponibilité du PLP en pharmacie hospitalière.

MÉTHODES

1. Case report (partie 1)

Nous avons réalisé un **case report** à partir de l'histoire d'un nouveau-né du CHU d'Angers avec déficit en PNPO de présentation atypique.

2. Revue de la littérature (partie 2)

A partir d'un questionnement autour de ce cas, nous avons réalisé une **revue narrative de littérature sur 3 questions** :

- Présentation électro clinique du déficit en PNPO ;
- Efficacité du PLP dans le déficit en PNPO et en antiquitine ;
- Sécurité du PLP.

Notre recherche bibliographique a été effectuée sur Pubmed à partir des termes [PNPO], [Pyridox(am)ine 5'-phosphate oxidase], [PLP], [pyridoxal phosphate], [PN], [pyridoxine], [antiquitine], [ALDH7A1], associés aux termes [pre term], [premature], [toxicity], [safety].

Nous avons sélectionné tous les articles portant sur les encéphalopathies à début néonatal.

La modalité d'extraction et de recueil des données choisie s'est faite via une lecture exhaustive des articles sélectionnés et le recueil des données intéressantes pour la recherche.

Nous avons inclus les études de tout grade HAS (A, B et C, dont les case report).

3. Modalités pratiques d'un changement de protocole (partie 3)

Nous avons étudié les **modalités pratiques d'un changement de protocole** via une **enquête médico-pharmaceutique** de faisabilité et un **questionnaire de pratique** en ligne auprès de pédiatres, neuropédiatres et internes de neuropédiatrie à l'échelle nationale à l'occasion du congrès de la SFNP 2024 concernant l'acceptabilité de ces éventuelles modifications de la prise en soin de l'encéphalopathie épileptique néonatale.

RÉSULTATS

1. Cas clinique

1.1. Présentation du cas : Rayan A.

1.1.1. Présentation initiale

Nous rapportons le cas d'un patient né au CHU d'Angers, premier enfant d'un couple de parents apparentés à 1/16 (cousins germais) originaires du Soudan, sans antécédents familiaux.

Ce patient est né à **32 SA +3** jours dans un contexte de prématurité consentie pour RCIU au 2e percentile, anomalies du rythme cardiaque fœtal et inversion des rapports cérébro placentaires à l'échographie T3. Il est né par césarienne en urgence pour altération du rythme cardiaque fœtal. Le liquide amniotique était méconial. Il n'y avait pas de contexte infectieux.

Il a présenté une bonne adaptation à la vie extra utérine, avec un APGAR à 7/10/10. A la naissance on retrouvait des lactates à 5,6 mmol/l et un pH à 7,23. Il a présenté une détresse respiratoire initiale avec nécessité d'un soutien ventilatoire par PEP +5 puis par lunettes à haut débit. Il présentait un poids de naissance à 1520g (23e percentile), une taille à 41cm (29e p) et une microcéphalie avec un PC à 27cm (2ep).

Ce nouveau-né a présenté une **agitation** majeure dès la naissance avec cliniquement une fontanelle tendue, des mouvements anarchiques des membres, des pleurs et des cris stridents, inconsolables, ce qui a conduit à l'initiation d'une antibiothérapie probabiliste par [Cefotaxime](#) et [Amikacine](#) à J1 de vie.

A moins de 24h de vie, il a également présenté une **dégradation respiratoire** concomitante d'un pic fébrile brutal avec **fièvre élevée** à 40-41°C, avec nécessité d'intubation et de ventilation mécanique. Devant la suspicion de méningo-encéphalite, un traitement par [Aciclovir](#) a été initié. Une échographie

transfontanellaire a été réalisée à J1 montrant des indices de résistance très diminués et des ventricules collabés, ainsi qu'un système réticulo strié hyperéchogène en thalamique droit et gauche. Sur le plan biologique, il présentait une **acidose mixte lactique et respiratoire sévère** avec pH 6,99 et lactates 16 mmol/l, sans étiologie hémodynamique.

L'évolution clinique à J3 de vie retrouvait des **épisodes d'agitation paroxystiques stéréotypés**, persistants avec mouvements désorganisés des membres supérieurs, de la face et de la langue, mouvements oculaires désorganisés, hypersalivation, inconfort, troubles de conscience, concomitants de désaturations et de **pics fébriles** brutaux, avec fièvre élevée.

Le patient a alors reçu une dose de charge de [phénobarbital](#), et une vitaminothérapie par [Thiamine](#), [Biotine](#) et [Pyridoxine](#) a été initiée, sans efficacité.

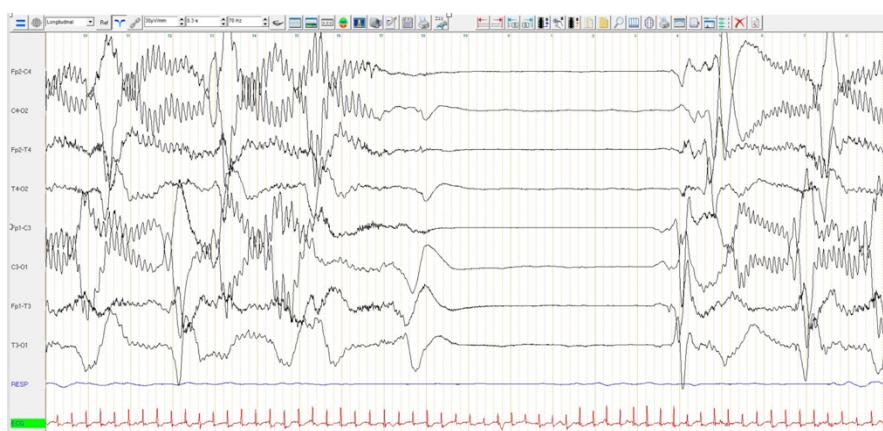


Figure 3 - EEG à J3

A J3, son EEG était très pathologique, avec un aspect de **suppression bursts**, très discontinu, et la présence d'une activité électrique avec bouffées thêta et delta présentes uniquement lors des épisodes d'agitation, avec un

EEG quasi isoélectrique en dehors (Figure 3). L'avis pris auprès des neuropédiatres concluait à des **anomalies non épileptiques** associées à des activités motrices atypiques.

Une IRM cérébrale a été réalisée à J3 et retrouvait un saignement de la couronne radiaire gauche sans autre anomalie associée.

Devant l'absence d'amélioration clinique à J7, un complément de bilan métabolique a été réalisé (CAO et CAA urinaire, CAA sang et LCR, profil des acylcarnitines, homocystéinémie, acide urique, alpha aasa urinaire, acides gras à très longue chaîne, neurotransmetteurs dans le LCR, lactates et

pyruvates dans le LCR, AICAR/SAICAR, recherche de CDG syndrome), ainsi qu'un nouvel EEG, superposable au précédent.

L'enfant et ses parents ont également été prélevés pour un exome en trio.

Devant l'absence d'amélioration et après avis pris auprès de l'équipe de neuropédiatrie, un traitement par [Clonazepam](#) a été introduit à J8, sans efficacité.

A J10, le patient a présenté une récidive **d'acidose lactique** avec lactates 12,6 mmol/l, associée sur le plan biologique à une **hypoglycémie** profonde malgré des apports glucidiques à 11g/kg/j, ainsi qu'à une **hyperammoniémie** à 110 mg/l. Cette dégradation biologique était associée sur le plan clinique à une **hyperthermie** majeure à 42°C et à une dégradation respiratoire.

Une supplémentation par [Carnitine](#) a été ajoutée, ainsi qu'une perfusion glucosée avec apports glucidiques à 14g/kg/j. Devant la suspicion de maladie d'intoxication ou de trouble de la beta oxydation des acides gras, les apports protéiques et lipidiques ont été suspendus à J11. L'évolution biologique a été favorable, les apports glucidiques ont pu être diminués, les apports protéiques et lipidiques ont été repris à J17 après récupération des premiers éléments du bilan métabolique.

Par ailleurs, l'enfant présentait depuis la naissance une **anémie arégénérative** ainsi qu'une **thrombopénie** persistante avec besoins transfusionnels. Une recherche de thrombose est revenue négative. Une supplémentation en fer a été introduite. Des prélèvements en vue d'une recherche de syndrome d'activation macrophagique ont été réalisés, revenus négatifs.

Cliniquement, cet enfant a présenté dans la deuxième semaine de vie une perte de poids avec **déshydratation majeure** malgré des apports à 180ml/kg/j, associée à une hyperdiurèse inadaptée. Une recherche de diabète insipide est revenue négative, mais cette déshydratation a nécessité des apports jusqu'à 200ml/kg/j.

L'ensemble des bilans infectieux étant revenus négatifs malgré la persistance de pics fébriles, la décision a été prise d'[arrêter les antibiotiques et l'Aciclovir](#) à J11 de vie. Le patient s'est auto extubé à J19, sans récidive de détresse respiratoire. Les sédatifs ont pu être arrêtées.

Le patient présentait par ailleurs une **persistence de ses mouvements anormaux paroxystiques**, non étiquetés épileptiques.

A J16, l'équipe de neuropédiatrie a recommandé l'[arrêt de la biotine](#). Devant l'inconfort majeur, un traitement par [Kétamine](#) a été essayé à J17, avec une efficacité transitoire. A J18, un traitement par [Clonidine](#) à visée anti-dystonique a pu être initié.

Sur des résultats de biochimie métabolique ont été retrouvées les anomalies suivantes, dont les résultats ne sont parvenus qu'à partir de J19 :

- Élévation de la glycine et de la thréonine dans le sang et dans le LCR ;
- Élévation de l'ornithine dans le LCR ;
- Hyperlactaturie ;
- Augmentation de l'excrétion de l'acide vanillactique urinaire ;
- Perturbation des neurotransmetteurs avec augmentation de la 3OMD et du 5HTP.

L'alpha aasa et l'acide pipecolique, également dosés, étaient normaux.

A J19, après interprétation du bilan de biochimie métabolique, la pyridoxine a été relayée par du [Phosphate de pyridoxal](#) 30mg/kg/j en 3 prises.

A moins de 24h de l'introduction du PLP, l'état clinique de l'enfant s'est amélioré de façon spectaculaire, avec **arrêt des mouvements anormaux et des épisodes d'agitation et d'inconfort**.

L'[EEG](#) a été réalisé à 48h de l'introduction du PLP (figure 4), bien qu'anormal en raison de son caractère trop discontinu et de pointes multifocales, était décrit comme **spectaculairement amélioré** par rapport au précédent.



Figure 4 - EEG J21

A J60, l'EEG était continu avec une bonne structuration mais persistance de rares ondes pointues dans la région centrale gauche et droite. L'enfant ne présentait plus d'épisodes paroxystiques (figure 5).

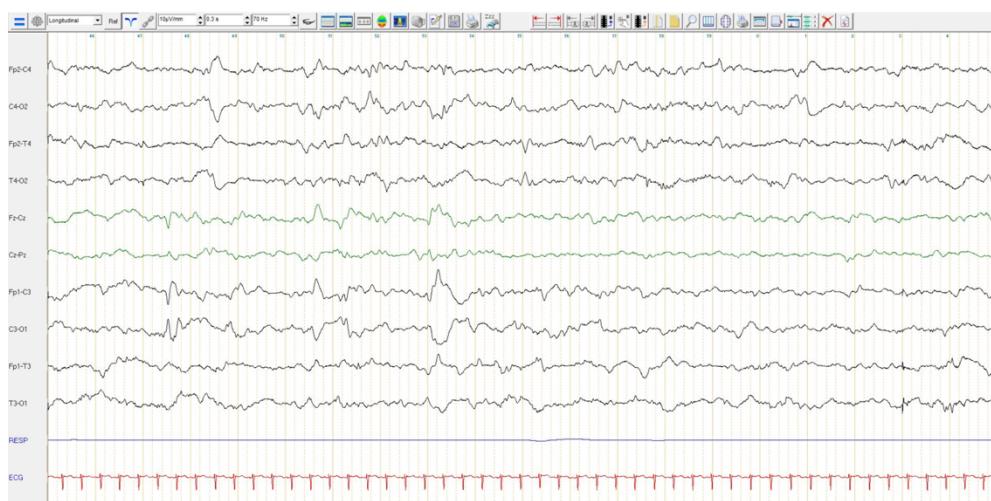


Figure 5 - EEG J60

Sur le plan génétique a été retrouvé une **mutation faux sens homozygote c.413G>C p.Arg138Pro sur le gène PNPO** OMIM*603287, soit un variant de classe 4.

Une étude fonctionnelle de la PNPO a été réalisée avec envoi par Guthrie au laboratoire londonien du Pr Mills, montrant une activité enzymatique de 3.3 pmol/hr/DBS (Dried Blood Spot) soit dans les valeurs retrouvées pour d'autres patients avec déficit en PNPO (0 - 4 pmol /hr/DBS), et en deçà des valeurs du groupe contrôle (>10 pmol/hr/DBS).

1.1.2. Présentation clinico-biologique et EEG atypiques

Plusieurs éléments dans la présentation électro clinique et biologique de ce patient nous semblent atypiques.

- Les **pics fébriles** récurrents n'ont pas été décrits dans le déficit en PNPO à notre connaissance.
- **L'absence d'anomalie épileptique** clinique et EEG est exceptionnelle dans cette pathologie.
- Sur le plan biologique, il a présenté notamment une **thrombopénie** persistante avec besoins transfusionnels, une **hyperammoniémie**, ainsi qu'un épisode de **déshydratation** majeur ayant nécessité des apports supra physiologiques.
- La clinique était dominée par des mouvements anormaux paroxystiques d'allure dystoniques et une détresse respiratoire.
- Les EEG, très pathologiques, étaient difficiles à interpréter avec une impression de tracé iso électrique entrecoupé d'artefacts survenant lors des mouvements paroxystiques.

L'ensemble de ces éléments sont très rarement décrits dans le déficit en PNPO et ont, selon nous, contribué au retard d'initiation d'un traitement par PLP chez ce patient.

1.2. Évolution

Le patient est actuellement âgé de 1 an et 5 mois et présente un retard de développement global avec néanmoins des progrès constants. Il présente une hypertonie postérieure s'améliorant progressivement, une quadriplégie spastique asymétrique prédominant à gauche et une dystonie traitée par Artane 0.6mg 4 fois par jour. Il a un bon contact oculaire, il suit du regard, attrape les objets, les met à la bouche. Il se retourne dos ventre et se redresse en sphinx sur le ventre. Il gazouille. Il est alimenté per os, avec une diversification sans difficulté.

Il bénéficie d'un suivi en CAMSP qu'en MPR. Une rééducation par kinésithérapie est en cours d'organisation. Un appareillage par siège coque a été mis en place.

Il a présenté des crises occasionnelles focales hémi corporelles à bascule, brèves, lors d'épisodes fébriles ou d'erreurs d'administration du PLP (non-majoration des doses en fonction du poids) avec notamment un passage en réanimation pour status epilepticus. Il présente régulièrement des crises occasionnelles focales lors d'épisodes infectieux. Le PLP est donné en 4 prises par jour, et les posologies nécessaires pour contrôler les crises sont assez élevées avec des crises réapparaissant dès que la posologie se retrouve inférieure à 60mg/kg/j.

Un traitement par Riboflavine 50mg/j été introduit à l'âge de 5 mois, permettant une amélioration clinique, et maintenu jusqu'à ce jour.

Il bénéficie également d'un traitement par fer 2ml matin et soir et folinate de calcium 7.5mg/j dans le cadre d'une anémie arégénérative persistante.

Le dernier EEG réalisé en 07/2024 était décrit comme subnormal avec un tracé de veille un peu lent (probable somnolence), et de sommeil de structuration normale, ainsi que la présence de quelques pointes occipitales droites et gauches dans le sommeil lent, sans valeur formellement pathologique pour l'âge. Pas de décharge épileptique retrouvée.

Sa première IRM de juin 2023 (à l'âge de 2 mois et demi) décrivait des séquelles hémorragiques intraventriculaires isolées aux dépens du plancher du ventricule latéral gauche.

Un contrôle a été réalisé en janvier 2024 et retrouve une dysgénésie du corps calleux (court et fin) avec persistance de l'élargissement des espaces liquidiens sous-arachnoïdiens frontaux et majoration de la dilatation ventriculaire. Aucun retard de myélinisation n'est retrouvé.

Il présente une bonne croissance staturo-pondérale et du PC, avec un rattrapage régulier des courbes par rapport à ses coordonnées de naissance. Son poids est au 50^e percentile, son PC au 10^e percentile, et sa taille au 3^e percentile.

Sur le plan biologique, il ne présente plus d'anémie, sa dernière hémoglobine est à 11,7 g/dl. Il présente une discrète cytolysé hépatique, avec au maximum des ASAT à 3,5N et des ALAT à 2,2N à l'âge de 9 mois, et actuellement une amélioration avec des ASAT à 1,6N et des ALAT à 1,2N.

Nous avons résumé ainsi son évolution clinique (figure 6).

Prise en soins - Examens complémentaires

EEG : burst suppression. Non épileptique
IRM : saignement couronne radiaire gauche

IRM : dilatation ventriculaire,
corps calleux court

EEG discontinu
amélioration
spectaculaire

EEG continu

EEG sub
normal

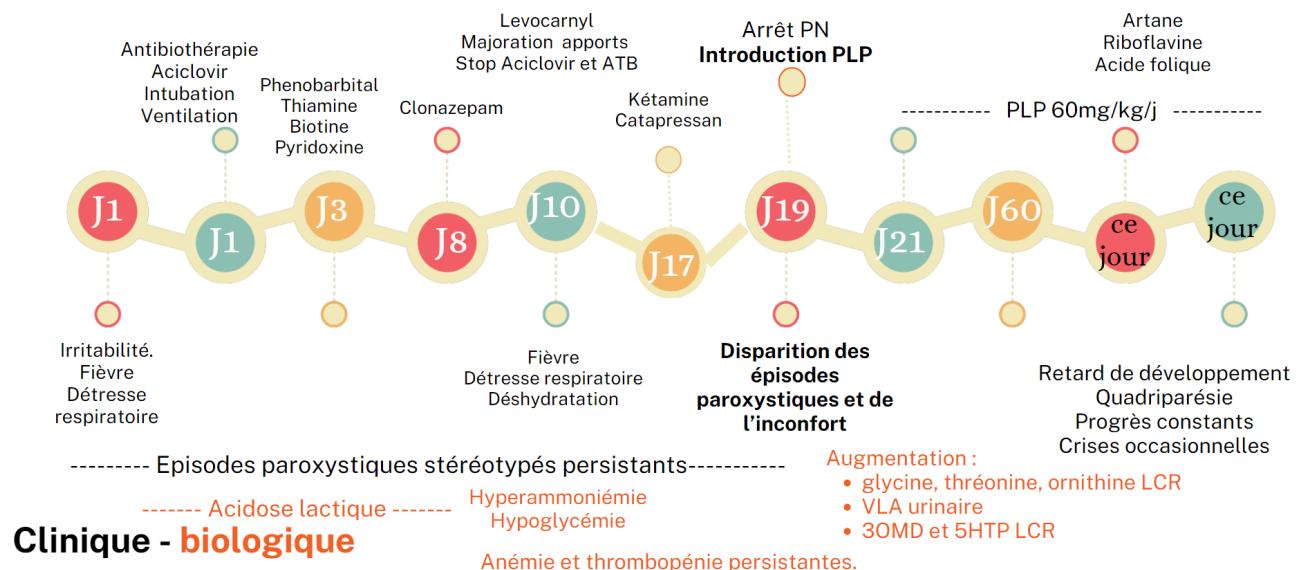


Figure 6 - Évolution clinique

2. Revue de littérature

2.1. Phénotype du déficit en PNPO

Le déficit en Pyridox(am)ine-5'-phosphate oxidase (PNPO) est une maladie génétique à transmission autosomique récessive (MIM#610090).

Nous avons réalisé une revue de la littérature recensant 105 cas de déficit en PNPO. La présentation clinique est dominée par une encéphalopathie épileptique refractaire débutant dans les premières heures de vie, le plus souvent chez un enfant prématuré, avec à l'EEG un pattern en suppression burst. Les crises sont associées à des mouvements anormaux et à une irritabilité¹⁵[Mills].

Tableau I - Type de crises.

Types de crises	105 cas. Date d'apparition des crises précisé dans 86 cas
Crises à J1	60/86 soit 70%
Crises avant J7	70/86 soit 81%
Crises après 2 semaines de vie	17/86 soit 19%
Status epilepticus	16
Myoclonies	16
Clonies	13
Crises toniques	8
Crises focales	21
Crises généralisées	14
Spasmes	14
Absences	1

Les convulsions étaient présentes chez les 105 patients de la littérature. Elles apparaissent dans la première semaine de vie dans 81% des cas et sont décrites comme polymorphes avec surtout des crises focales et

des myoclonies, et dans 18% des cas un état de mal épileptique (Tableau I) ¹⁶ [Veerapandiany].

La physiopathologie de l'épilepsie serait liée au fait que le déficit en PLP entraîne une anomalie de la conversion du glutamate en acide gamma amino butyrique (GABA) (figure 7)²[Bahi Buisson].

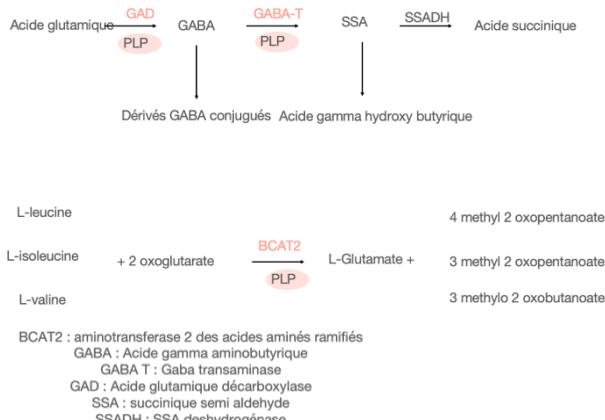


Figure 7 - Métabolisme GABA

En effet, le PLP est un cofacteur de la glutamic acid décarboxylase (GAD), de la BCAT2 et de la GABA-T, qui permettent la synthèse d'acide gamma-aminobutyrique (GABA) et de Glutamate. Ainsi, un déficit en PLP entraînerait une hyperexcitabilité cérébrale, responsable de convulsions B6 dépendantes ²[Bahi Buisson].

Dans notre revue de la littérature, nous relevons 17 cas présentant un phénotype atypique avec un début plus tardif des crises, après 2 semaines de vie. L'histoire néonatale est aspécifique, avec des nouveaux nés à terme et une bonne adaptation à la naissance. 1 cas parmi eux présentait un syndrome de West de novo ¹⁵[Mills].

Les anomalies EEG sont aspécifiques (tableau II).

Tableau II - Aspect EEG

Tracé EEG	105 cas. EEG décrit dans 74 cas.	
	Nombre de patients	%
BSP	43	58%
polypointes / pointes	8	11%
pointes ondes	11	15%
tracé discontinu	7	9%
anomalies focales	7	9%
décharges généralisées	18	24%
hyparsyndrome	7	9%
corrélation électro clinique	6	8%
normal	4	5%

Nous retrouvons dans 58% des cas un tracé en burst suppression. On remarque l'absence de corrélation électro clinique chez plus de 90% des patients, peut-être plus évocatrice d'épilepsie B6 dépendante que les décharges critiques évidentes ¹⁷[Schmitt].

Associés aux crises, nous trouvons dans la littérature d'autres signes évocateurs du déficit en PNPO, que nous avons souhaité mettre en parallèle des données recensées par ¹⁸Mills concernant la présentation clinique du déficit en antiquitine (tableau III).

Parmi les **différences marquantes**, nous relevons :

- le taux de prématurité, bien supérieur dans le déficit en PNPO (65% vs 18% des patients).
- la mauvaise adaptation à la naissance, plus fréquente dans le déficit en PNPO (25% vs 15% des cas). Certains auteurs préconisent de considérer systématiquement le déficit en PNPO devant toute anoxo ischémie ¹⁹[Alghamdi] ⁴[Alghamdi] ²⁰[Mills] ¹⁸[Mills] ²¹[Heath].
- les mouvements anormaux, en particulier oculaires, fréquents dans le déficit en PNPO (30% des cas) et améliorés par le PLP ¹⁷[Schmitt] ²²[Ware] ²³[Guerriero].
- L'irritabilité, plus fréquente dans les déficits en antiquitine (58% vs 20% des patients).
- Sur le plan biologique, le déficit en PNPO peut être associé à des hypoglycémies (3% des cas) ou une anémie microcytaire (8% des cas), ainsi qu'à des PAL augmentées (4 patients) ¹⁵[Mills] ²⁴[Clayton] ²⁵[Porri] ¹⁹[Alghamdi] ²⁶[di Salvo]. En effet, pour passer la barrière hémato encéphalique, le PLP est déphosphorylé en PN par la PAL. Une anomalie dans ce processus entraîne un déficit en PN dans le LCR et une épilepsie B6 dépendante (hypophosphatasie). L'augmentation des PAL pourrait être un mécanisme compensateur destiné à augmenter le transport intracérébral de la PN ²³[Guerriero].

Les taux de consanguinité (25%), de détresse respiratoire (25%) et d'acidose (23%) sont semblables dans les deux groupes. A noter que sur le plan paraclinique, dans les 105 cas de déficit en PNPO que nous avons recensés, 48 mentionnaient les résultats d'une IRM cérébrale, dont 27 étaient anormales.

Tableau III - Signes associés

		Deficit en PNPO	Deficit en antiquitine (d'apres Mills[18])
		Nombre total de cas : 105	Nombre total de cas : 32
Anomalies anténatales	Consanguinité	26	7/28 (25%)
	Antécédents familiaux de mort neonatale, fausses couches, infertilité	11	
	Mouvements fœtaux rythmiques	10	8/24 (33%)
	Prématurité <=36SA	59/93 dont terme connu (65%)	5/28 (18%)
	Anomalies anténatales	4 dont 3 oligo-anamnios	
Post partum immédiat	Microcéphalie	3	
	APGAR <=8 à 5 minutes de vie	25/38 (66%)	3/20 (15%)
	APGAR normal	13/38 (33%)	17/20 (85%)
	Detresse respiratoire néonatale	24	6/18 (33%)
	Hypotonie / encéphalopathie	11	13/23 (57%)
Examen neurologique	Mouvements anormaux	31	
	dont mouvements oculaires	22	
	Irritabilité	21	14/24 (58%)
Anomalies cliniques	Anomalies gastro intestinales	8	
	Hepatomegalie	3	
	Anomalies cardiaques	2	
	Anomalies ophtalmologiques	4	
Examens biologiques	Acidose lactique	24	6/23 (26%)
	Anémie microcytaire	9	
	Hypothyroïdie	1	
	Hypoglycémie	4	
Evolution	Microcéphalie progressive	7	
Particularités de notre cas clinique	Hyperthermie récurrente		
	Thrombopénie		
	Déshydratation majeure		
	Hyperammoniémie		

2.1.1. Facteurs pronostiques

Le devenir des patients avec déficit en PNPO est variable, certains patients présentant un développement normal alors que d'autres souffrent d'un retard global sévère. Dans les cas les plus graves, les patients décèdent dans les premières semaines de vie.

⁴Alghamdi en 2020 a cherché à savoir si le pronostic du déficit en PNPO pouvait être expliqué par les anomalies protéiques secondaires aux mutations observées. L'auteur a classé les variants en 4 catégories selon leur effet dans la structure protéique et le type de mutation, et n'a pas retrouvé de corrélation entre les effets cliniques des variants et leurs effets moléculaires sur la fonction et la structure de la protéine ⁴[Alghamdi 2020].

Dans notre revue de littérature regroupant 105 patients, 37 mutations ont été identifiées, dont certaines pourraient être corrélées au phénotype associé.

Ainsi la mutation c.445_448del semble donner un phénotype sévère (5/8 patients avec retard sévère, 1 patient décédé). A l'inverse, D33V paraît associée à un phénotype moins sévère (7/8 patients avec un bon développement). D'autres mutations semblent liées à un début tardif, comme c.347G>A, décrite chez 9 patients dont 6 ont présenté un début des crises après 2 semaines de vie. Cependant, ces constatations ne sont pas systématiques : ainsi, 2 patients c.445_448del ont présenté un bon développement, tandis qu'1 patient D33V souffre d'un retard sévère.

L'absence de corrélation claire entre les variants du gène PNPO et le phénotype des individus indique l'importance d'autres facteurs dans le devenir des patients.

Le tableau IV regroupe les principales mutations retrouvées dans notre revue de littérature.

Tableau IV - Anomalies génétiques et pronostic

Mutation	Nombre de cas	Développement		Vitaminothérapie		Particularités	Modifications structurelles
		Bon développement	Retard sévère / Décès	Efficacité PLP	Efficacité PN		
c.674G>A, p.R225H	14 cas	7 bon développement	1deces / 5 retard severe / 1 non precise	1 PLP efficace / 1 PLP non essayé, decede.	12 PN efficace		Loss of PLP coordination
c.448_451del p.Pro150Argfs*27	8 cas	3 bon développement	4 severe / 1 deces	6 PLP efficace PN inefficace	1 PN efficace / 1 PN partiellement efficace		Non-functional fragment
c.445_448del(p.P150RfsTer27	8 cas	2 bon développement	5 retards sévères, 1 décès	6 PN ou PLP seulement partiellement efficace	2 PN efficace (développement normal) / 6 PN ou PLP seulement partiellement efficace		Non-functional fragment
c.98A>T D33V	8 cas	7 bon développement	1 retard sévère	5/8 PLP efficace	3/8 PN efficace	3 cas survenu des crises après 2 semaines	Non-homologous substitution in disordered N-terminal extension
R229W c.685C>T	7 cas		7 décès	PLP non testé	PN partiellement ou inefficace.		Loss of FMN phosphate coordination
R116Q c.347G>A	9 cas	7 bon développement	2 retards	PLP non testé	reponse PN ; 7	survenu crises après 2 semaines 6 cas	Destabilizing FMN, loss of inter-molecular ionic bond with E143
c.364-1G>A	5 cas	4 bon développement	1 retard sévère	PLP efficace PN inefficace		2 survenus après 2 semaines	
c.481C>T (p.R161C)	5 cas	2 bon développement	2 retards sévères / 1 décès	PLP efficace 1 cas	PN efficace PLP inefficace 4 cas		Loss of PLP phosphate coordination
E50K c.148G>A,	4 cas		1 décès 3 retards sévères	PLP efficace	PN inefficace		Loss of minor stabilizing interactions
c.413G>A (p.R138H)	4 cas	4 bon développement		2 PLP efficace.	2 PN efficace.	4 survenu des crises après 15 jours de vie	
c.674G>T R225L	4 cas		retard de modéré à sévère	PLP non testé	PN inefficace		Loss of PLP coordination
c.673C>T R225C	3 cas	2 bon développement	1 retard sévère	2 PLP efficace.	1 PN efficace	ajout Riboflavine amelioré	Loss of PLP coordination
c.352G>A p. Gly118R	3 cas	1 bon développement	2 retards sévères	2 PLP efficace avec PN inefficace, 1 PLP inefficace	Inefficace		Severe destabilizing clashes with surrounding
c.482G>A (p.R161H)	3 cas		2 deces / 1 retard severe	PLP non testé	PN inefficace		
c.637C>T (p.Pro213Ser)	3 cas	2 bon développement		PLP efficace	PN inefficace		Loss of minor hydrophobic interactions
R95C (c.283C>T)	8 cas	2 bon développement	4 décès / 2 retards sévères	PLP efficace	PN inefficace		Loss of FMN phosphate coordination

Légende

Phénotype sévère	Phénotype bon développement	Associé efficacité PN	Associé efficacité PLP
Modification touchant directement le site catalytique	Modification touchant la configuration spatiale et la stabilité de la protéine	Modifications entraînant une protéine non fonctionnelle (deletions, codons stop, frame shift)	Absence d'impact sur la structure 3D de la protéine ou sur son site catalytique (extension N terminal)

L'analyse de la littérature nous a permis d'identifier trois facteurs pronostiques principaux (tableau V et figure 8) :

- L'efficacité de la vitaminothérapie reçue ;
- La prématurité ;
- La précocité de survenue des premiers symptômes.

Tableau V - Facteurs pronostiques

		Vitaminothérapie reçue				Terme			Date de début de l'épilepsie	
		Efficace avant J7	Efficace après J7	Partiellement efficace	Inefficace	Prématuré	A terme	Inconnu	Avant J15	Après J15
Développement neurologique	Bon développement : 40 cas	55%	42%	3%	0%	30%	65%	5%	67%	33%
	Retard global de développement : 25 cas	17%	44%	21%	17%	64%	20%	16%	88%	12%
	Deces : 29 cas	0%	0%	10%	90%	90%	7%	3%	97%	3%

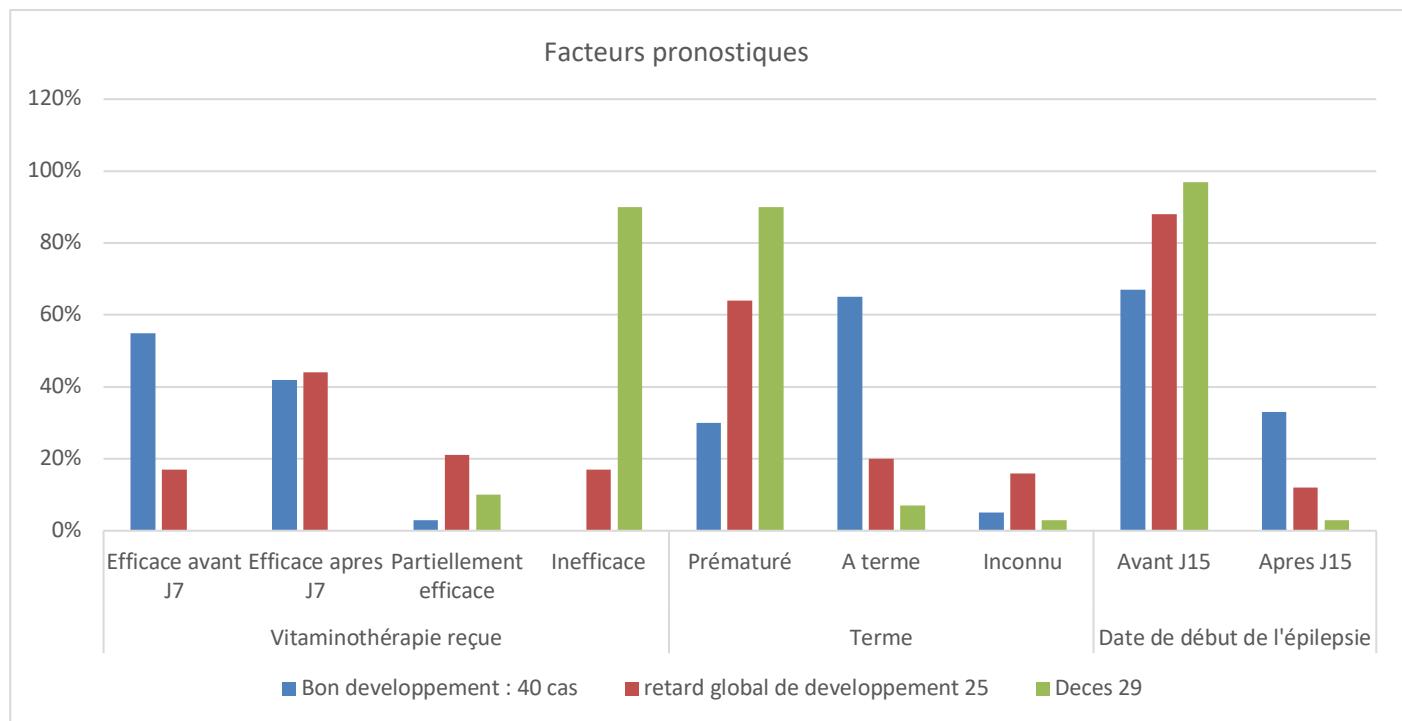


Figure 8 - Facteurs pronostiques

Au vu de ces résultats, nous avons choisi de réaliser des diagrammes comparatifs pour mieux analyser ces facteurs pronostiques d'intérêt (figures 8 – a,b,c).

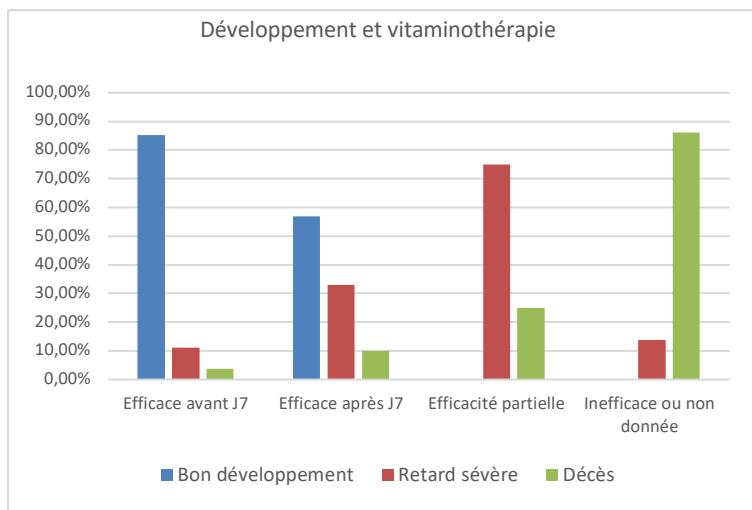


Figure 8a – Développement et vitaminothérapie

Par ailleurs, parmi les 29 patients décédés, 90% n'ont pas reçu de vitaminothérapie efficace (n=26).

Parmi eux, 4 sont décédés à J1, 2 n'ont pas reçu de B6 car un autre diagnostic était suspecté (hyperglycinémie sans cétose), et 16 (75%) ont reçu de la PN sans efficacité et sans relais par PLP.

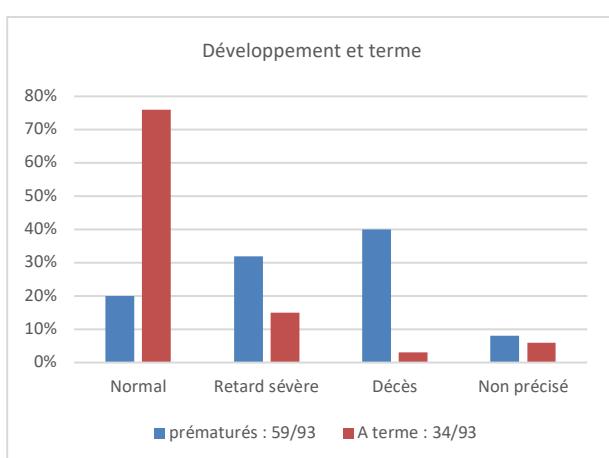


Figure 8b - Développement et terme

Vitaminothérapie (figure 8a) :

Une vitaminothérapie efficace permet un développement normal dans 85% des cas si elle est donnée avant J7, tandis qu'en l'absence de vitaminothérapie efficace, aucun patient ne présente un développement normal.

Terme (figure 8b) :

Les nouveaux nés à terme sont 77% à avoir un développement normal contrairement aux prématurés, dont seuls 20% ont un développement normal. Le risque de décès chez les prématurés est de 40% contre 3% chez les nouveaux nés à terme.

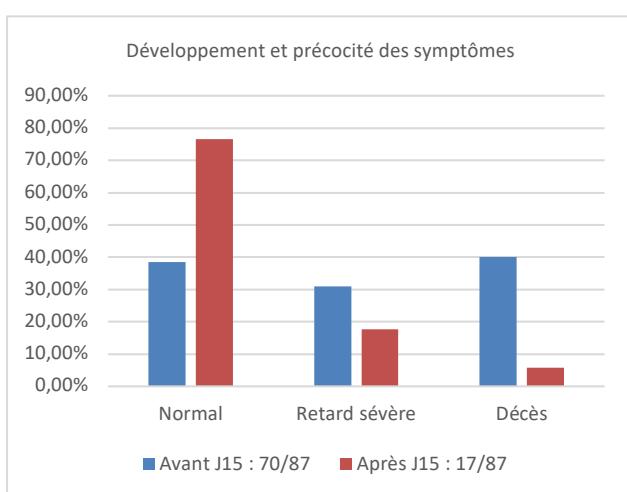


Figure 8c. Développement et précocité des symptômes

Précocité de survenue des premiers symptômes (figure 8c) :

La survenue des premiers symptômes après 2 semaines de vie, forme atypique présente chez 16% des cas de la littérature, semble être un facteur protecteur, avec 78% des patients présentant un développement normal, contre 33% si l'épilepsie survient précocement.

Nous avons pu recueillir dans la littérature des explications concernant le risque élevé de décès et de forme sévère chez les prématurés.

On retrouve une différence de concentration en PLP sanguin en fonction du terme ²⁷[Raiten], avec une incapacité apparente des nouveaux nés prématurés de convertir la PN en PLP jusqu'à 4 semaines post partum, associée à une élimination du PLP plus importante chez ces patients ²⁸[Link] et, chez les grands prématurés de moins de 30SA, une élévation de la PN, du PL, du PA et de la PM alors que le PLP était bas ²⁹[Albersen].

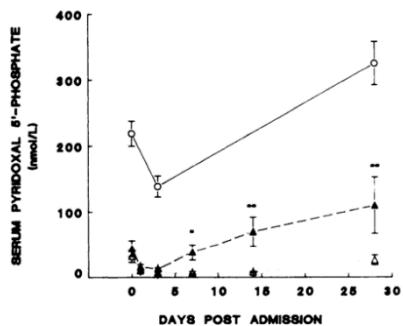


FIG 1. Concentrations of serum pyridoxal 5'-phosphate in premature infants born at < 30 wk gestational age (Δ), ≥ 30 wk gestational age (\blacktriangle), and full term (\circ). Premature infants were fed intravenously with a nutrient solution containing pyridoxine. Mean serum PLP concentrations at days 7, 14, and 28 between the groups born at < 30 wk gestation and ≥ 30 wk gestation are significantly different at $P \leq 0.05$ (*) or $P \leq 0.01$ (**). Data for full-term formula-fed infants are taken from Borschel et al (27).

La transcription de PNPO est basse chez les fœtus comparée aux adultes, et les nouveaux nés avant 30SA ne semblent pas capables de convertir la PN en PLP, peut être du fait de son expression tardive dans le développement ²⁷[Raiten] ³⁰[Ngo] ³¹[Kang].

De plus, une chute des niveaux de PLP se produit dans les 3 premiers jours de vie, chez les prématurés comme les nouveaux nés à terme ce qui fait de cette période un moment clé ²⁷[Raiten] (Figure 9).

Figure 9 - Concentrations du PLP en fonction du terme et de l'âge ²⁶ [Raiten]

2.1.2. Profil biologique

Dans notre revue de littérature nous avons recensé des modifications biologiques récurrentes (tableau VI). Nous avons indiqué les enzymes PLP dépendantes en cause lorsqu'elles étaient connues.

Tableau VI - Modifications biologiques – enzymes associées

		Nombre de cas
Modifications biologiques les plus fréquentes	diminution 5HIAA/HVA	15
	majoration 3OMD	20
	augmentation glycine/threonine	24
	VLA urinaire augmenté	12
	pyridoxamine augmentée	5
	PLP bas	20
Autres modifications	arginine diminuée dans le LCR	3
	histidine augmentée dans le LCR	7
	sérine augmentée dans le LCR	1
	PHPL p-hydroxyphenyllactic acid urinaire augmenté	1
	5OHTRP = 5HTP = 5 hydroxytryptophane LCR augmenté	3
	LDOPA augmentée dans le LCR	4
	taurine augmentée LCR	2
	MHPG (3-Methoxy-4-hydroxyphenylglycol) diminué dans le LCR	1
	pic inconnu dans les neurotransmetteurs du LCR, à laCAA LCR sang et urines, entre l'ammonium et l'arginine	2

Enzymes PLP dépendantes en cause

- AADC
- Serine hydroxymethyl transferase
- Glycine dehydrogenase
- Serine/threonine deaminase
- Phosphoserine aminotransferase
- Glycine C acetyl transferase
- histidine decarboxylase
- arginine decarboxylase

La découverte du déficit en PNPO a fait suite à la mise en évidence de modifications biochimiques évocatrices d'un déficit en AADC chez un nouveau-né avec encéphalopathie épileptique, sans déficit en AADC à l'analyse fonctionnelle³²[Brautigam].

Le déficit en PNPO entraîne un déficit en PLP (Figure 10) et donc :

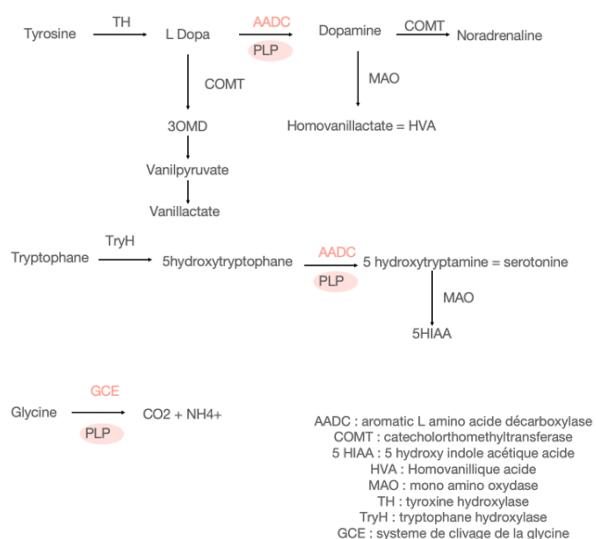


Figure 10 - Voies dépendantes du PLP³³ [Wilson]

D'autres enzymes PLP dépendantes entraînent des anomalies biochimiques inconstantes ('histidine, thréonine et sérine augmentées, anémie microcytaire, acidose lactique, arginine diminuée dans le LCR)³⁵[Hoffmann]¹⁵[Mills]³³[Wilson].

- Un **déficit secondaire en AADC** responsable de mouvements anormaux et d'une irritabilité⁴[Alghamdi]³³[Wilson]³⁴[Clayton] avec :
 - HVA et 5HIAA diminués dans le LCR.
 - LDOPA, 5 hydroxy tryptophane et 3OMethyldopa (3OMD) augmentés dans le LCR.
 - Acide vanillactique urinaire augmenté.
- Un **déficit en système de clivage de la glycine** avec glycine augmentée (sang et LCR).

Le PLP du LCR peut être diminué (20 cas dans notre revue de littérature, normes de référence proposées par ³⁶Ormazabal), mais certains patients ont un PLP normal ³⁷[Levtova]. Mills constate également que les patients non caucasiens sont plus à risque de naître prématuré, avec une mauvaise adaptation du fait de taux bas de PLP dus à l'origine ethnique ²⁰[Mills].

Ce profil biochimique n'est pas spécifique du déficit en PNPO et peut se retrouver dans le déficit en antiquitine, de même que le taux abaissé de PLP dans le LCR, qui peut être présent également dans le déficit en molybdène ainsi que dans certaines encéphalopathies épileptiques non dépendantes de la B6 (Lennox Gastaut, West, KCNQ2) ³⁸[Goyal] ³⁹[Akiyama] ²⁶[di Salvo] ³²[Brautigam] ⁴⁰[Footit]. Certains auteurs proposent de doser le pyridoxal, sa diminution semblant plus spécifique des épilepsies B6 dépendantes ³⁹[Akiyama] ⁴[Alghamdi].

Par ailleurs, l'ensemble de ces marqueurs peuvent être normaux, et toutes ces modifications biochimiques disparaissent sous traitement ⁴¹[Khayat] ²⁵[Porri].

Il a été retrouvé chez certains patients avec déficit en PNPO une élévation significative dans le LCR et le plasma de la pyridoxamine (PM), du Pyridoxamine-Phosphate (PMP), ainsi que du ratio pyridoxamine/pyridoxic acide (PM/PA) et ce, même lorsqu'ils sont déjà traités par vitamine B6 ⁴²[Mathis] ³³[Wilson] ⁸[Plecko] ²²[Ware] ⁴³[Pons] ¹⁵[Mills] ³⁶[Ormazabal] ⁴⁰[Footit] (figure 11).

Le pic de PM et l'augmentation du ratio PM/PA semblent plus spécifiques du déficit en PNPO, mais d'autres études devraient être réalisées pour confirmer cette impression.

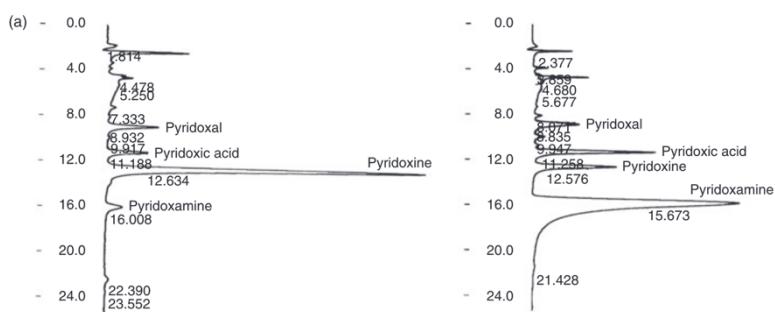


Figure 11 - Profil des métabolites de la B6 ²²[Ware]

A gauche, patient non porteur de déficit en PNPO. A droite, patient avec déficit en PNPO, présentant un pic de PM et de PA.

Ainsi, un profil combinant

- Des signes en faveur d'une diminution de l'activité de l'AADC ;
- Des signes en faveur d'un défaut dans le système de clivage de la glycine ;
- Un dosage abaissé du PLP ou du PL dans le LCR ;
- Un dosage augmenté de la PM et du rapport PM/PA dans le LCR,

pourrait être évocateur d'un déficit en PNPO et utilisé chez les nourrissons avec encéphalopathie épileptique néonatale réfractaire comme indice diagnostic, mais ne peut pas constituer un marqueur diagnostic fiable du fait de l'inconstance de ces marqueurs.

La mesure de l'activité enzymatique de la PNPO via un Guthrie pourrait être proposée pour un diagnostic rapide, mais cette analyse est uniquement réalisée à Londres pour l'instant ⁴[Alghamdi].

Le diagnostic de certitude de déficit en PNPO ne peut donc être fait que par analyse moléculaire, ce qui implique des délais de plusieurs semaines. De plus, les résultats des analyses de biochimie métabolique demandent également des délais de plusieurs semaines et ne sont pas disponibles en pratique de soins courants. Il est donc d'une importance capitale de penser au diagnostic et d'initier précocement une vitaminothérapie efficace chez tous les nouveaux nés avec encéphalopathie épileptique ⁴⁴[Guerin] sans attendre les résultats des examens biologiques ou moléculaires.

2.1.3. Questionnement

Les protocoles habituels recommandent un traitement séquentiel commençant par la PN avec un relais par PLP au bout de 2 à 5 jours en cas d'inefficacité, ce qui nous semble constituer une perte de chance pour les nouveaux nés avec déficit en PNPO. Pour envisager un changement de protocole au CHU d'Angers, il nous a semblé nécessaire de rechercher dans la littérature des preuves d'efficacité du PLP dans les épilepsies B6 dépendantes, y compris les déficits en antiquitine, de questionner sa toxicité, et de réaliser une étude de terrain sur la faisabilité d'un tel changement.

2.2. Efficacité du PLP

2.2.1. Déficit en PNPO et sensibilité au PLP

Les premiers cas de déficit en PNPO ont été évoqués dans la littérature en 2002 par ⁴⁵Kuo, qui décrit des patients avec une encéphalopathie épileptique néonatale ne répondant pas au traitement par pyridoxine et répondant de façon spectaculaire au traitement par PLP. Les premières mutations dans le gène PNPO ont été décrites par ¹⁵Mills en 2005.

Par la suite, le phénotype du déficit en PNPO a été élargi et de nombreuses études montrent que certains patients, de façon non rare, répondent à la PN.

Tableau VII - Efficacité de la vitaminothérapie

Vitaminothérapie précisée n=93	Nombre de cas	%
Vitaminothérapie efficace	57	61%
dont PN	24/57	42%
dont PLP	33/57	58%
Efficacité partielle	8	9%
dont PN	3/8	37%
du PLP	5/8	62%
PN/PLP inefficace	29	31%

Dans notre revue de littérature recensant 105 patients avec déficit en PNPO, 61% (57 / 93 dont la vitaminothérapie est précisée) bénéficient d'un traitement efficace.

Parmi eux, 58% sont sensibles au PLP et résistants à la PN, contre 42% répondant à la PN (tableau VII).

Parmi les patients dont le traitement est précisé on constate une efficacité supérieure du PLP par rapport à la PN chez les patients avec déficit en PNPO (tableau VIII).

Tableau VIII – Comparaison PLP - PN

	Reponse clinique	%	Reponse clinique complète	%	Absence de réponse clinique / dont aggravation	%
Traitement par PLP essayé n=47	38	80%	33	70%	9 / 5	19%
Traitement par PN essayé n=83	27	32%	24	29%	56 / 1	67%

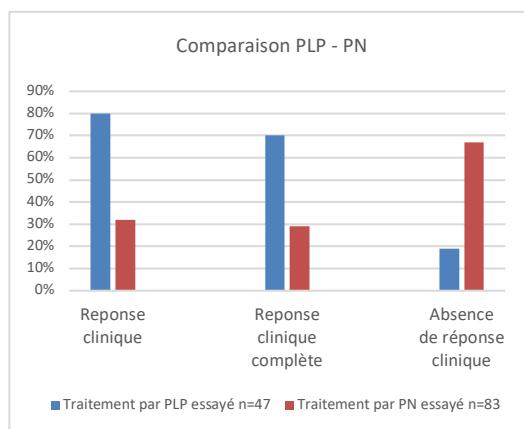


Figure 12 – Comparaison PLP PN

- 50% ont bénéficié d'un test thérapeutique par PLP (n =47/93 dont le traitement est connu). Parmi eux, 80% ont montré une réponse clinique, et 70% une réponse complète et immédiate en moins de 24h.
- 89% ont bénéficié d'un test thérapeutique par PN (n=83/93 dont le traitement est connu). Parmi eux 32% (27/83) ont montré une réponse clinique, et 29% une réponse complète et immédiate en moins de 24h ²⁰[Mills] ⁴⁶[Plecko] ⁴[Alghamdi].

14 patients présentent des crises occasionnelles lors d'infections intercurrentes ou d'oubli de prise de traitement ²⁴[Clayton] ³⁵[Hoffmann] ³⁸[Goyal] ⁴⁷[Pearl] ²⁵[Porri] ²²[Ware] ²⁰[Mills] ¹⁶[Veerapandiyan].

Par ailleurs, il convient de rappeler que malgré un contrôle efficace des crises, environ 57% des patients (54 sur les 94 dont le développement est précisé) souffrent d'un retard de développement global plus ou moins sévère (25 patients), et qu'en l'absence de traitement par PLP ou PN, le déficit en PNPO entraîne le décès dans près de 90% des cas ⁴⁴[Guerin] ³⁴[Clayton] et (figure 8a).

De ce fait, de nombreux auteurs affirment que les nouveaux nés avec encéphalopathie épileptique devraient bénéficier sans délai d'un traitement par PLP, y compris ceux avec encéphalopathie anoxo ischémique et ce, quel que soit leur terme de naissance ⁴⁸[Hatch] ²³[Guerriero] ³⁵[Hoffmann], car chez certains patients porteurs d'un déficit en PNPO, ce traitement permet un développement normal.

Par ailleurs, l'efficacité du PLP dans le déficit en antiquitine est reconnue internationalement, et rappelée dans de nombreux articles ¹⁰[Mastrangelo] ⁵⁰[Stockler] ⁵¹[Falsaperla] ainsi que dans les recommandations internationales de l'ILAE¹⁴.

Ainsi, plusieurs auteurs suggèrent que le PLP puisse être utilisé en première intention, avec un relais par PN qui pourrait être réalisé plus tard si le diagnostic de déficit en antiquitine était confirmé ³⁵[Hoffmann] ⁴⁹[Hwang et Kwon].

Des précautions doivent néanmoins être prises du fait d'effets secondaires aigus possible lors de la première administration de PLP, à savoir une hypotonie avec areactivité et hypotension, qui peuvent

durer jusqu'à 4 jours, effets secondaires également observés avec l'administration IV de Pyridoxine⁵²[Mastrangelo]. Ainsi, les auteurs recommandent d'initier le traitement dans des services disposant d'une réanimation et de soins intensifs.

La posologie de PLP recommandée diffère selon les auteurs.

Une dose de 30mg/kg/j était initialement suggérée, mais⁵³Fung a signalé l'intérêt d'augmenter la posologie de PLP jusqu'à 50mg/kg/j. En effet, il évoque un enfant initialement répondeur à la PN qui a ensuite présenté une rechute sous PN. Le PLP avait été introduit à 30mg/kg/j sans efficacité et avait été arrêté de ce fait. Cet enfant a développé une épilepsie réfractaire sévère avec nécessité d'introduction de nombreux traitements et jusqu'à 5 anti épileptiques associés. Un diagnostic génétique a été posé tardivement sur un NGS d'épilepsie réfractaire cryptogénique avec identification d'un variant pathogène à l'état homozygote dans le gène PNPO. Le PLP a alors été introduit à une posologie de 40mg/kg/j, permettant un contrôle complet des crises et la possibilité d'arrêter progressivement tous les autres anti-épileptiques à l'exception du Valproate.

La plupart des patients de la littérature reçoivent du PLP à une dose de 30 à 60mg/kg/j, a l'exception d'un patient ayant reçu des posologies supérieures, jusqu'à 100mg/kg/j, du fait de la survenue de crises occasionnelles²⁰[Mills]³⁵[Hoffmann].

D'autres articles donnent des arguments en faveur de la poursuite du traitement par PLP jusqu'au résultat des analyses moléculaires, y compris chez les patients non ou partiellement répondeurs.

Ainsi,⁴⁴Guerin évoque la possibilité d'une réponse tardive au PLP. L'auteur décrit un patient dont la réponse au PLP a été retardée mais complète, et chez qui un déficit en PNPO a été diagnostiqué par la suite. D'autres articles relatent également ce type d'efficacité retardée clinique et/ou EEG¹⁶[Veerapandyan]²⁵[Porri]¹⁷[Schmitt]. Chez ces patients, un traitement prolongé par PLP est nécessaire, et l'amélioration du tracé de fond à l'EEG se produit parfois bien après la réponse clinique⁵⁴[Gospe]⁵⁵[Naasan]²³[Guerriero]. Ce délai dans la réponse EEG est instructif et peut être présent dans le déficit en PNPO comme dans le déficit en antiquitine, pouvant atteindre jusqu'à plusieurs

semaines. Ainsi, l'absence de réponse EEG initiale ne doit pas être considérée comme un échec de traitement et ne doit pas justifier un arrêt de la vitaminothérapie avant l'obtention des résultats des analyses moléculaires.

Le phénotype du déficit en PNPO a été encore élargi avec la description par ³⁸Goyal d'un patient présentant une épilepsie réfractaire de survenue tardive à 3 semaines de vie et une régression psychomotrice, chez qui l'introduction de PLP a été efficace avec reprise d'un bon développement psychomoteur ³⁸[Goyal]. Cette survenue tardive de l'épilepsie a par la suite été décrite chez 17 patients dans la littérature, avec un début décrit au plus tard à 3 ans³⁸[Goyal], et 13 patients sur les 17 (75%) dont les crises ont débuté entre 2 semaines et 6 mois. Cela pourrait indiquer un test thérapeutique par PLP chez des patients avec épilepsie réfractaire, y compris après la période néonatale, en particulier si le début des crises survient avant 6 mois.

La plupart des auteurs recommandent de rechercher le déficit en PNPO dans tous les cas d'épilepsie néonatale réfractaire ⁵⁶[Ruiz] ¹⁹[Alghamdi] ⁴⁸[Hatch]. En France, le déficit en PNPO est plus facilement recherché par le panel des épilepsies monogéniques (PAGEM), dans lequel figure également le déficit en antiquitine.

2.2.2. Traitement du déficit en PNPO : complexités et paradoxes

➤ Réponse à la Pyridoxine

Bien que sur le plan métabolique, le déficit en PNPO semble ne devoir répondre qu'à un traitement par PLP et non à un traitement par PN, de nombreux patients sont sensibles à la PN. Ainsi, dans notre revue de la littérature, la sensibilité à la PN concernait 42% des patients qui bénéficiaient d'une vitaminothérapie efficace.

Certains auteurs ont cherché des explications physiologiques à cette réponse à la PN, et notamment une activité résiduelle de la PNPO ¹³[Farmania] ²⁰[Mills].

Dans son article fondateur, ²⁰Mills recense 15 patients avec déficit en PNPO et décrit pour la première fois une sensibilité d'un nombre non négligeable (40%) de patients à la pyridoxine. Elle propose de classer les patients PNPO en 3 groupes en fonction de leur phénotype.

- Dans le groupe 1, elle classe les patients avec déficit en PNPO répondant au PLP et chez qui la PN est inefficace (6/15 patients).
- Dans le groupe 2 elle classe les patients avec spasmes infantiles de début tardif (5 mois) et sensibles au PLP (n=1/15).
- Dans le groupe 3, elle classe les patients avec un début des crises avant 3 mois répondant à la PN (n=8/15). Elle retrouve dans ce groupe une fréquence élevée de certains génotypes (R225H/C, R116Q et D33V) ⁴⁴[Guerin].

Certains auteurs évoquent un possible effet protéine chaperonne de la PN ¹³[Farmania].

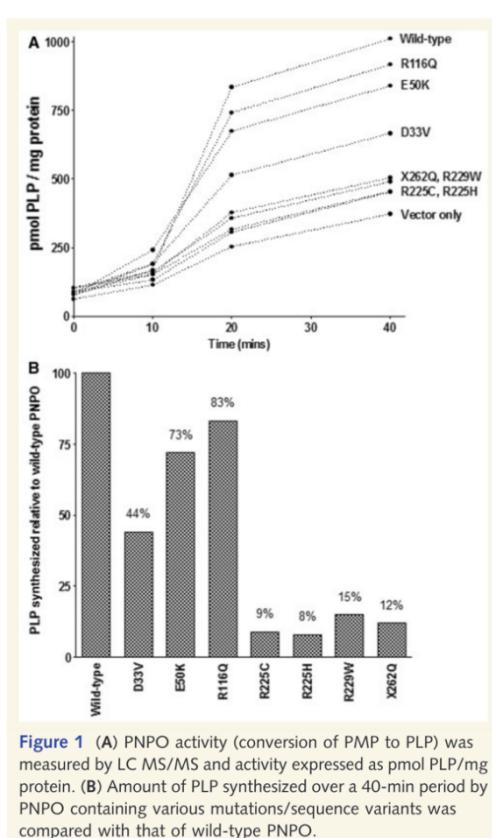


Figure 13 - Activité PNPO résiduelle et synthèse de PLP en fonction des mutations

²⁴[Mills].

Mills avance l'hypothèse que ces patients auraient une activité enzymatique résiduelle suffisante pour synthétiser du PLP à partir de la PN (Figure 13) ²⁰[Mills].

Les études fonctionnelles ont ainsi montré une activité résiduelle de 8% pour les mutations R225H et R225C et de 44% pour la mutation faux sens D33V.

L'activité résiduelle pour la mutation R229W est de 10%. Cette mutation affecte la liaison de la PNPO avec le FMN et le PLP ⁵⁷[Musayev et al].

Cela se traduit par une certaine sensibilité à la PN, qui améliore partiellement les contractions cloniques et les automatismes bucco faciaux des patients porteurs de cette mutation.

A noter que les patients répondeurs à la PN et porteurs d'un déficit en PNPO nécessitent l'administration de PN à des doses plus rapprochées que les patients avec déficit en antiquitine⁸[Plecko]. Par ailleurs, ⁵⁸Jaeger souligne que la réponse à la PN peut être retardée dans le déficit en PNPO, et recommande, en cas de réponse franche au traitement, de poursuivre la PN plutôt que de faire un relais par PLP.

L'activité résiduelle de la PNPO semble donc pouvoir expliquer en partie la sensibilité de certains patients à la PN, d'autant plus que par contraste, les patients porteurs de mutations ayant pour conséquence l'absence d'activité résiduelle ne montrent aucune réponse à la PN.

Ainsi on trouve dans le groupe 1 les mutations R95H, R95C et E50K (en cis avec c.[364-1G>A]), qui semblent associées à une réponse spécifique au PLP et qui entraînent pour la plupart une activité résiduelle indétectable (c'est le cas par exemple de la mutation E50K en cis avec c.[364-1G>A]).

Cependant, l'activité enzymatique de la mutation R95H (retrouvée dans le groupe 1) est à 18% du wild type, et devrait se traduire par une sensibilité à la PN, ce qui n'est pas le cas. De plus, certaines mutations sont retrouvées à la fois chez des patients du groupe 1 et chez des patients du groupe 3, comme par exemple la mutation D33V retrouvée chez le patient 2, qui n'a montré aucune réponse à la PN²⁰[Mills].

L'auteur avance l'idée que la réponse à la PN dépend également d'autres facteurs, notamment la prématureté. En effet, ¹⁵Mills remarque que tous les patients décrits avec la mutation R95H sont nés prématurés et que l'administration de la PN a été réalisée la première semaine de vie. Or, la transcription de la PNPO est basse chez les fœtus comparée aux adultes (voir partie 2.1.2), ce qui peut expliquer un phénotype plus sévère chez les patients prématurés.

Le taux de riboflavine (précurseur du FMN) pourrait également influer sur la sensibilité à la PN. En effet, certains types d'alimentation (notamment l'allaitement maternel) semblent être associés à une carence relative en riboflavine⁵⁹[Hovi]²⁰[Mills].

➤ Aggravation paradoxale sous Phosphate de Pyridoxal

Un trait paradoxal a été décrit chez 5 patients de la littérature (dont 3 mutés R225H), qui ont présenté une aggravation de l'état clinique voire un status epilepticus lors d'une tentative de relais de la PN par du PLP : ²⁰[Mills] patients 9 et 15, ⁴⁶[Plecko] patients 2 et 4, ⁶⁰[Mohanlal].

Le **PLP à forte dose peut être pro convulsivant** et neurotoxique, du fait :

- De l'aldéhyde réactif du PLP ⁶¹[Ghatge],
- De la liaison du PLP aux récepteurs GABA.

En effet, ⁶²[Ishioka] a administré du PLP à des souris immatures et a démontré que le PLP se retrouve très rapidement en intracérébral du fait de l'immaturité de la barrière hémato encéphalique, et se lie immédiatement aux récepteurs GABA. Ces récepteurs GABA réagissent probablement in vivo avec le PLP pour former des bases de Schiff et cette modification du récepteur produit une dégénérescence de la neurotransmission GABAergique, entraînant la survenue d'une crise convulsive ⁶²[Ishioka].

Pour étayer cette hypothèse, ⁶³[Salazar et Tapia] ont réalisé une étude animale montrant que dans les cas d'aggravation épileptique sous PLP, les crises cliniques étaient corrélées à des crises à l'EEG et qu'elles étaient efficacement contrôlées par des agonistes GABA et GABA A récepteur (muscimol et isoguvacine). Par ailleurs, l'administration systémique d'AOAA, un inhibiteur de GABA transaminase, exerce une action protectrice efficace ⁶³[Salazar and Tapia].

Cette toxicité potentielle est régulée en intracellulaire, en maintenant un niveau très bas de concentration de PLP dans la cellule, notamment via une **inhibition de l'activité de l'enzyme PNPO par les concentrations élevées de PLP (retro contrôle négatif)**.

Nous avons recensé les hypothèses avancées pour expliquer l'effet paradoxal du PLP chez certains patients avec déficit en PNPO ¹⁰[Mastrangelo].

- Une enzyme mutée possédant une activité résiduelle pourrait souffrir d'un **défaut d'inhibition par le PLP**, entraînant une augmentation du risque de développer des niveaux toxiques de PLP ²⁰[Mills] ⁴⁴[Guerin].

- Le PLP a un fort effet inhibiteur sur l'activité PNPO ⁶⁴[Choi]. Une protéine PNPO mutée présentant une activité résiduelle pourrait être **totalement inhibée par l'administration de PLP** et de ce fait, fonctionner encore moins bien qu'en l'absence de PLP circulant ⁴⁶[Plecko]. En effet, 2 patients avec mutation R225H ont présenté un status epilepticus lors de l'administration de PLP, a priori liée à une inhibition totale de l'enzyme PNPO mutée par le PLP ⁴⁶[Plecko] ⁴⁴[Guerin] ⁶⁵[Pearl et Gospé].
- De fortes doses de PLP pourraient causer une **accumulation d'un autre métabolite**, comme la PMP, qui pourrait favoriser les crises chez certains patients ²⁰[Mills].
- La **Riboflavine** (précurseur du FMN, cofacteur de la PNPO) pourrait avoir un impact sur l'activité de l'enzyme PNPO et les taux intracellulaires de PLP de 2 façons ⁴⁴[Guerin] :
 - o Des **taux bas** de Riboflavine pourraient encore **diminuer l'activité** de la PNPO
 - o Des **taux élevés** de Riboflavine pourraient **stimuler l'activité enzymatique résiduelle de la PNPO et générer des niveaux toxiques** de PLP ²⁰[Mills].

Cela explique également le fait que l'aggravation lors du relais par PLP ne se produise que chez les patients sensibles à la PN et présentant donc une activité résiduelle de la PNPO (tableau IX).

Tableau IX – Aggravation clinique sous PLP

Aggravation clinique sous PLP	5
dont PN efficace en monothérapie	4
dont PN efficace en association	1
dont PN inefficace	0

A noter que ce type d'aggravation a également été retrouvé chez quelques patients avec la PN ⁶⁶[Hammen] ⁶⁷[Hartmann]. Les auteurs rapportent notamment le cas d'un patient dont la sœur était porteuse d'un déficit en antiquitine, et qui a donc été traité en prophylactique et a présenté un status epilepticus lors de l'introduction de la PN. Il présentait à la naissance une élévation modérée de l'acide pipécolique, motivant la poursuite du traitement. Son état clinique s'est amélioré après un switch par PLP. La supplémentation vitaminique a été arrêtée du fait de résultats négatifs des dosages de l'alpha-aasa et de l'absence de variant pathogène retrouvé dans le gène de l'antiquitine. L'hypothèse d'un effet proconvulsivant de la PN est également soutenue par des études animales.

Cet effet de la PN chez les nouveaux nés sains serait lié au fait que cette molécule a un rôle de coenzyme de la glutamate décarboxylase, et que des doses trop élevées de PN entraînent une majoration de la formation de GABA. Or, contrairement à ce qui se passe dans un cerveau mature, les neurones immatures ont une plus forte concentration intracellulaire de chlore qui entraîne un efflux de chlore et un effet paradoxalement pro convulsivant de l'activation des récepteurs GABA⁶⁸[Garant] ⁶⁹[Ben Ari] ⁶⁷[Hartmann].

➤ Association PLP – PN

Du fait des complexités de la réponse au traitement dans le déficit en PNPO, plusieurs auteurs suggèrent d'associer la PN et le PLP ⁴⁴[Guerin] ²⁰[Mills] ⁶⁰[Mohanlal].

Ainsi, ⁶⁰Mohanlal évoque le cas d'un patient traité par PN sans efficacité et ayant présenté un status epilepticus lors du switch de la PN pour le PLP. Seule une association de la PN et du PLP a pu aboutir à un contrôle des crises. L'auteur suggère une transition lente de la PN vers le PLP pour diminuer le risque d'effet proconvulsivant paradoxal du PLP.

Par ailleurs, plusieurs patients porteurs du variant c(325G>A) p(G118R) bénéficient d'une efficacité partielle transitoire de la PN suivie d'une récidive de crises, puis d'une amélioration clinique notable avec un meilleur développement neurologique à long terme sous PLP ⁷⁰[Lugli] ⁴⁷[Pearl]. Un autre cas rapporté par ⁷¹ Alghamdi n'a obtenu un bon contrôle des crises qu'avec l'association PN, PLP et acide folinique.

Un enjeu important serait donc de distinguer les patients sensibles à la PN dont le développement pourrait encore être amélioré avec le PLP, de ceux qui répondent à la PN et s'aggravent avec le PLP.

Le déficit en PNPO est une maladie rare et sévère, avec un retard de développement ou un décès survenant dans plus de la moitié des cas (49 patients sur les 89 dont le développement neurologique est précisé dans notre revue de la littérature). L'association PLP-PN peut offrir aux patients un meilleur développement à long terme que la PN seule, même chez les patients partiellement répondeurs à la PN, et devrait donc être considérées dans le traitement à long terme de la plupart

des patients. Ainsi, certains auteurs recommandent que PLP soit associé à la PN chez les nouveaux nés avec encéphalopathie épileptique réfractaire si les crises répondent partiellement ou ne répondent pas à la PN, pour favoriser un effet synergique de cette association ⁴⁷[Pearl] ⁷⁰[Lugli] ²⁰[Mills].

➤ Autres associations thérapeutiques

Les auteurs recommandent de façon générale l'association PN/PLP et de l'**acide folinique** ⁵⁶[Ruiz] ¹⁹[Alghamdi]. ³⁵Hoffman par exemple préconise un traitement par PLP per os à la posologie de 30mg/kg/j en 3 doses associé à la PN 100mg IV en une prise, pouvant être répétée jusqu'à 500mg/j, ainsi qu'à l'acide folinique 3-5 mg/kg/j ³⁵[Hoffmann]. En effet, le déficit en AADC entraîne une accumulation de 3OMD, qui consomme de l'acide folinique. Une supplémentation en acide folinique au long cours est donc indiquée dans les déficits primaires ou secondaires en AADC.

Une autre association thérapeutique proposée dans la littérature est l'association de la PN/du PLP avec la **Riboflavine**. Ainsi Mohanlal⁶⁰ décrit le cas d'un patient traité par association PN et PLP dont l'état clinique a été nettement amélioré par l'ajout de Riboflavine, et suggère de supplémenter les patients par Riboflavine à une posologie maximale de 100mg/j ⁶⁰[Mohanlal]. ⁵⁷Musayev signale également que, du fait de la perte du FMN (dérivé phosphate de la Riboflavine), la Riboflavine (vitamine B2), associée au traitement par PLP et PN, pourrait apporter une amélioration clinique en comparaison au traitement par PLP seul, notamment chez les patients porteurs du variant R229W ⁵⁷[Musayev]. A noter par ailleurs que les nouveaux nés peuvent développer un déficit en Riboflavine dans les premiers jours de vie ⁵⁹[Hovi], ce qui pourrait encore contribuer à diminuer l'activité de la PNPO ²⁰[Mills]. Supplémenter en Riboflavine semble sans risque, cette molécule n'ayant, à ce jour, pas de toxicité prouvée ⁷²[Lee].

Certains auteurs comme ²⁶[Di Salvo] suggèrent un traitement alternatif au PLP et à la PN, en proposant le **Pyridoxal**. En effet, le Pyridoxal traverse facilement la barrière hémato encéphalique et peut être rephosphorylé en PLP par la Pyridoxal Kinase.

Le tableau X résume les différentes associations proposées dans la littérature.

Tableau X - Associations thérapeutiques

Vitaminothérapie précisée n=93	Nombre de cas	%
Associations thérapeutiques	19	33%
<i>dont PLP + PN efficace</i>	5/19	26%
<i>dont amélioration avec Riboflavine</i>	3/19	16%
<i>dont association avec antiépileptiques</i>	11/19	57%

Le traitement du déficit en PNPO est visiblement complexe, d'autant plus que 65% des nouveaux nés atteints sont prématurés. Or, nous avons noté précédemment que l'activité PNPO est plus basse chez les prématurés que chez les nouveaux nés à terme, ce qui entraîne un déficit relatif en PLP chez ces patients. En allant plus loin, cela pourrait suggérer un rôle thérapeutique du PLP dans les crises des enfants prématurés, même sans mutation dans le gène PNPO.

2.2.3. PLP efficace dans d'autres pathologies

➤ Autres épilepsies B6 dépendantes

Dans l'épilepsie B6 dépendante par déficit en PLPBP (aussi connue sous le nom de PROSC), les patients répondent soit à la PN, soit au PLP, soit à une association de ces deux molécules. Néanmoins, le PLP semble plus efficace que la PN chez ces patients. Ainsi, dans une série de 7 cas, Darin rapporte que tous les patients ont une pyridoxine dépendance, mais que dans 4 cas sur 7, un relais par PLP a été réalisé permettant une amélioration franche des symptômes ⁵[Darin]. D'autres études retrouvent les mêmes résultats. ²¹Heath et ¹⁰Mastrangelo mettent en évidence que 25% des patients avec déficit en PLPBP se sont améliorés suite au switch PN pour PLP.

➤ Épilepsies réfractaires

Plusieurs auteurs suggèrent que le PLP et la PN pourraient avoir des effets anti convulsifs directs ⁷³[Baxter]. En effet, certaines études notent une diminution de la fréquence des crises chez les

nouveaux nés traités par B6, y compris sans déficit génétique spécifique associé, et recommandent de poursuivre le traitement par PLP systématiquement dans ce contexte, même si la recherche de déficit en PNPO ou en antiquitine est négative ³⁸[Goyal] ¹⁹[Alghamdi].

Plusieurs articles décrivent des essais de traitement par PLP chez des patients avec épilepsie réfractaire.

- L'article de ⁷⁴[Cortes Saladelafont] relate le cas de 10 patients avec PLP bas dans le LCR, dont 5 chez qui le PLP a montré une efficacité initiale mais ayant arrêté précocement le traitement, du fait d'une absence d'efficacité à long terme ou d'effets secondaires intestinaux.
- L'article de ³⁸[Goyal] discute les cas de 4 patients avec PLP bas dans le LCR dont 2 ont montré une réponse au PLP. Chez le patient 1, le PLP a permis un contrôle des crises sans qu'aucun variant n'ait été retrouvé dans le gène PNPO. Chez le patient 2, le PLP a été partiellement efficace, avec néanmoins développement d'un syndrome de Lennox Gastaut ³⁸[Goyal].
- ¹⁶Veerapandyan rapporte le cas d'un patient ayant présenté une épilepsie réfractaire à 2 ans chez qui le PLP a été efficace en 48h avec un contrôle complet des crises. Ce patient a par ailleurs montré des progrès neurodéveloppementaux significatifs sous traitement par PLP. Une recherche de mutation dans le gène PNPO a été réalisée, qui était revenue négative.
- ⁷⁵Wang a réalisé une étude concernant 94 enfants avec épilepsie réfractaire, dont 13 avec spasmes infantiles (le gène PNPO n'a pas été étudié chez ces enfants). 11 patients (dont 6 avec spasmes infantiles) ont répondu à un traitement par PLP avec un contrôle complet des crises, ce qui représente 11,7% de l'ensemble des patients, et 46% des patients avec spasmes infantiles.

Un relais par PN a entraîné une récurrence des crises chez 6 des 11 patients. Chez les 5 autres, le relais par PN a été efficace. 5 patients sont restés libres de crises sous monothérapie par PN ou PLP. Les autres patients ont eu besoin de 1 à 3 traitements anti épileptiques associés.

Les posologies du PLP étaient en moyenne de 30mg/kg/j. Aucun effet secondaire n'a été relaté.

Il est important de noter que l'efficacité du PLP ne s'est pas produite en une seule étape. 6 patients ont d'abord eu une diminution de 25 à 50% de la fréquence des crises, et un enfant de 15 ans a eu une augmentation paradoxale transitoire de la fréquence des crises lors de l'initiation du PLP, avec contrôle des crises sous PLP par la suite.

L'auteur conclue que la réponse à la vitamine B6 n'est pas rare chez les patients avec épilepsie réfractaire, en particulier dans les spasmes infantiles. Ceci a été corroboré par différentes études montrant une efficacité du PLP dans des épilepsies aussi diverses que les spasmes infantiles ou les états de mal ⁷⁶[Takuma] ⁷⁷[Nakagawa].

Comme le PLP peut être un substitut de la PN et que le contraire n'est pas vrai, plusieurs auteurs suggèrent que tout patient dont les crises sont difficiles à contrôler pourrait bénéficier d'un traitement par PLP et ceci, quels que soient son âge ou son type d'épilepsie ⁷⁵[Wang] ⁷⁶[Takuma] ⁷⁷[Nakagawa].

➤ Hypothèses physiopathologiques - moléculaires

Dans son article, ³³Wilson explicite le rôle du PLP et des autres métabolites de la vitamine B6 dans la cellule, en plus de leur rôle de cofacteur enzymatique.

- Les métabolites de la B6 exercent un rôle d'anti oxydants, captant des radicaux libres d'oxygène à des taux comparables à ceux des vitamines C et E.
- Le PLP peut modifier l'expression et l'action des récepteurs des hormones stéroïdes, et pourrait avoir un effet sur la fonction immunitaire.
- Le PLP est un antagoniste de l'ATP au niveau des P2 Purinoceptor7 (P2X7). Lorsqu'un phénomène inflammatoire déclenche le relargage de l'ATP intracellulaire, cet ATP peut entraîner un phénomène épileptique par l'activation des récepteurs P2X7. Or, le PLP peut bloquer cette activation. Ceci pourrait expliquer l'action du PLP dans les épilepsies réfractaires, en plus des pathologies génétiques spécifiquement B6 dépendantes.

En 2012, le consortium EPICURE - réseau de collaboration entre groupes de recherche européens visant à élucider les voies physiopathologiques de l'épilepsie- a effectué une méta analyse à l'échelle du génome entier visant à cartographier les loci de susceptibilité partagés par un large spectre d'épilepsies généralisées génétiques. Un important locus de susceptibilité à l'épilepsie généralisée génétique a été identifié au locus 17q21.32 (rs72823592), dont le gène le plus proche est le gène PNPO. Ces données suggèrent qu'un déficit modéré en PNPO pourrait être un facteur de susceptibilité pour les épilepsies généralisées génétiques débutant à tout âge ²⁰[Mills]. Ainsi, l'une des modifications de séquence (R116Q) touchant la liaison au FMN avec une forte activité enzymatique résiduelle et montrant une activité résiduelle de plus de 80%, trop importante selon Mills pour être responsable d'une encéphalopathie épileptique, pourrait être responsable du locus de susceptibilité à l'épilepsie généralisée génétique située 17q21.32 ²⁰[Mills].

Néanmoins, le PLP présente également des effets secondaires, et notamment une toxicité hépatique non retrouvée avec la PN, dont nous avons cherché à comprendre les causes.

2.3. Sécurité du PLP

2.3.1. Toxicité hépatique

La toxicité du PLP la plus souvent rapportée est la toxicité hépatique (tableau XI).

Tableau XI - Toxicité hépatique

Référence	Patient	Toxicité hépatique	Développement neurologique
Hatch patient 4 (également décrit par Hoffmann patient 3, Sudarsanam et Schmitt)	cas 4	cytolyse hépatique à 2 ans sous PLP 100mg/kg/j. Biopsie hépatique : cirrhose précoce avec taux élevés de pyridoxal et d'acide pyridoxique dans le foie. Diminution à 50-60mg/kg/j. Amélioration mais persistance de fibrose hépatique et d'une hypertension portale modérée à 8 ans.	Développement normal, 12 ans, très bons résultats scolaires
Coman (également décrit par Mills en 2012, patient 4)		cytolyse hépatique à 2 ans et cirrhose hépatique. PLP 50mg/kg/j. Amélioration progressive sans normalisation. Maintien posologie identique pour contrôle des crises	développement normal
Mills 2015	patient 3	cytolyse hépatique modérée à partir de 6 mois sous PLP 50mg/kg/j	développement normal
	patient 6	cytolyse aigüe à 3 ans (hépatite à CMV) traitement par PLP 36 mg/kg/j. Discrete élévation des transaminases persistante	développement normal
Porri		PLP 35mg/kg/j. A partir de l'âge de 10 mois, légère augmentation des transaminases (ALT 73-127 U/L; AST 97-138 U/L)	développement normal
Raimondi		cytolyse hépatique à la naissance. Dans le suivi, vers 6 mois, augmentation importante des transaminases, amélioration avec diminution de la posologie de PLP. Sous PLP 42 mg/kg/j : élévation modérée des transaminases.	développement normal
Stolwijk	patient 1	élévation modérée des transaminases à 2 ans résolutive après diminution posologie PLP (34mg/kg/j)	Retard de développement modéré
	patient 2	élévation des transaminases à 2,5N, normalisation avec diminution de la posologie du PLP 31mg/kg/j vs 40	

Parmi les 105 patients de la littérature, nous avons noté 8 cas de cytolysé hépatique sous traitement par PLP, dont 2 cas de cirrhose hépatique précoce sans cause retrouvée autre que le traitement par PLP. L'ensemble des patients présentant une toxicité hépatique étaient non répondeurs à la PN. Ces patients présentaient pour 5 d'entre eux (sur les 6 dont le développement est précisé) un développement neurologique normal sous monothérapie par PLP.

Certains auteurs ont cherché des explications à cette toxicité hépatique du PLP ⁷⁸[Stolwijk].

⁷⁹Sudarsanam, dans son article de 2014, rapporte le cas d'un patient avec déficit en PNPO traité par PLP fortes doses (100mg/kg/j) pendant 2 ans. Il a développé une toxicité hépatique avec cytolysé jusqu'à 6N sur les ASAT une augmentation de l'AFP 600N, une hépatosplénomégalie, associés à une élévation du PLP plasmatique à 60N. Une biopsie hépatique a été réalisée à 2 ans et 2 mois retrouvant une fibrose extensive et des nodules focaux d'hépatocytes entourés de tissus fibreux compatible avec une cirrhose précoce. La recherche de causes virales et métaboliques était revenue négative, l'étude de la chaîne respiratoire dans le muscle et le foie était revenue normale. Une analyse de la biopsie mettait en évidence des concentrations de pyridoxal et d'acide pyridoxique 40 fois supérieures à celles des tissus témoins. La diminution de la posologie de PLP à 50mg/kg/j et l'ajout de vitamine C (éventuel stress oxydatif) ont permis une amélioration franche de la cytolysé sans totale normalisation, avec persistance d'une hépatosplénomégalie, d'une fibrose hépatique et d'une hypertension portale modérées.

La persistance des anomalies suggère une inflammation hépatique chronique active. Les hypothèses formulées sont notamment que les produits de dégradation du PLP en solution auraient pu contribuer à la toxicité hépatique. Initialement, le PLP était donné à ce patient en poudre dissoute dans du lait/yaourt/eau et laissé en solution avant administration. Cette solution montrait un changement de couleur qui faisait suspecter une instabilité chimique de la préparation. En effet, en solution aqueuse, le PLP est sensible à la dégradation par la lumière et l'oxygène. En conditions aérobies, les principaux produits de dégradation par oxydation sont le 4-pyridoxic acide 5-phosphate et le dipyridyl a-

dicétone. En conditions anaérobies, il y a production d'acycloïne. La plupart des auteurs recommandent de donner le PLP à une posologie maximale de 50mg/kg/j, en capsule entière si possible, et, si une solution est nécessaire, de l'administrer sans délai ⁷⁹[Sudarsanam] ⁸⁰[Coman].

⁸⁰Coman rapporte un cas de cirrhose chez un patient avec déficit en PNPO traité par PLP, à la posologie de 50mg/kg/j soient les doses habituelles, contrairement au patient rapporté par Sudarsanam. Les auteurs suggèrent donc que la cirrhose pourrait faire partie du phénotype du déficit en PNPO.

Le mécanisme envisagé du développement de la fibrose serait une activation épigénétique du signal purinergique dans les cellules stellaires hépatiques. En effet, les cellules stellaires hépatiques sont les principales cellules fibrosantes qui orchestrent le dépôt de matrice extra cellulaire dans le foie ⁸¹[Friedman]. Après un stimulus pro fibrosant, elles sont activées en un état myofibroblaste-like qui stimule la sécrétion de collagène, de fibronectine et de protéines de la matrice extra cellulaire ⁸²[Dranoff]. Il a été démontré que le processus d'activation des cellules stellaires hépatiques est sous le contrôle de l'épigénétique notamment via la voie des récepteurs purinergiques ⁸³[Yao and Li]. L'activation des récepteurs purinergiques P2Y sur les cellules stellaires hépatiques entraîne la production de collagène ⁸²[Dranoff]. Le PLP est un antagoniste des récepteurs P2, alors que certains de ses métabolites comme le pyridoxine alpha 4,5 monophosphate agissent comme des agonistes de ces récepteurs ⁸⁴[Brown]. Une activation anormale des cellules stellaires hépatiques par des métabolites du PLP agonistes des récepteurs P2 pourrait être une cause de cirrhose dans le déficit en PNPO.

Certains auteurs proposent d'envisager la transplantation hépatique orthotopique en traitement de ce déficit chez certains patients. En effet, cette thérapie devrait permettre une conversion normale de la PN, de la PM et de leurs dérivés phosphates en PLP dans le foie, et ainsi corriger le déficit de PLP circulant, sans toutefois corriger la voie intracérébrale transformant le PMP en PLP. Cette transplantation ne permettrait pas d'obtenir une guérison, mais les auteurs suggèrent que cette thérapie, permettant une production stable et normalisée de PLP par le foie, pourrait améliorer le

contrôle des crises, diminuer les besoins en PLP, ou permettre de donner de la B6 sous la forme de PN, diminuant ainsi le risque de toxicité hépatique du PLP sur le greffon⁸⁰[Coman].

Ces anomalies du bilan hépatique surviennent après plusieurs mois de traitement et s'améliorent après diminution de la posologie de PLP, sans toutefois obtenir une normalisation dans la totalité des cas. Aucun auteur ne rapporte une toxicité hépatique aigue du PLP à notre connaissance.

En pratique, les auteurs préconisent une échographie hépatique annuelle et une surveillance rapprochée des enzymes hépatiques chez les patients traités par PLP⁴[Alghamdi]⁸⁰[Coman].

2.3.2. Autres toxicités

D'autres toxicités du PLP ont été recherchées chez les patients avec déficit en PNPO, en particulier hémorragiques. En effet, il a été démontré que le PLP inhibe la fonction plaquettaire, mais aucun cas de saignement n'a été rapporté dans la littérature, en dehors d'un patient avec déficit en PNPO associé à une hémophilie A mineure⁸⁵[Borst].

Nous remarquons également que la toxicité neurologique connue de la PN, à type de neuropathie sensitive et motrice réversible à l'arrêt du traitement, n'a pas été retrouvée chez les patients traités par PLP⁶[Di Salvo].

3. Modalités pratiques d'un changement de protocole.

3.1. Questionnaire de pratiques à l'échelle nationale

Au fil de nos réflexions sur la mise en place d'un nouveau protocole au CHU d'Angers, il nous a semblé nécessaire de sonder les professionnels à l'échelle nationale sur cette question, afin d'évaluer l'acceptabilité de ce changement.

Pour ce faire, nous avons réalisé un questionnaire en ligne dont nous avons transmis le lien au cours du congrès de la Société Française de Neuropédiatrie 2024.

Nous avons reproduit ci-dessous les questions telles qu'elles étaient formulées, ainsi que les réponses obtenues (figures 14 à 18).

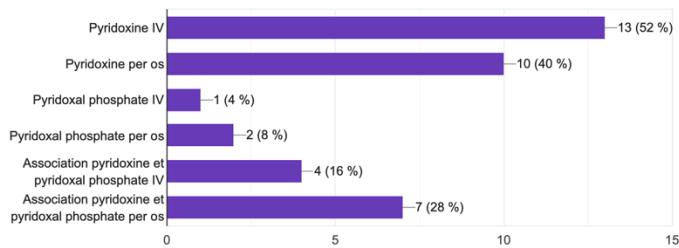


Figure 14 - En cas de crises d'épilepsie néonatales réfractaires aux 2 premières lignes de traitement anti épileptique, comment procédez-vous à la mise en place de la vitaminothérapie dans le cadre d'une suspicion d'épilepsie B6 sensible ? (plusieurs réponses possibles)

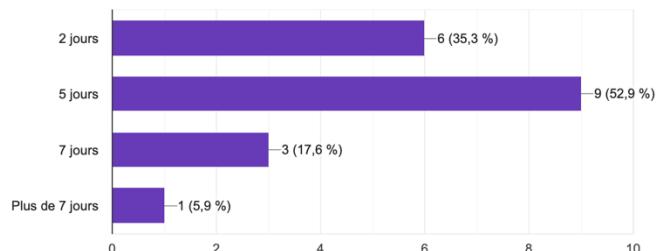


Figure 15 - Si vous utilisez la pyridoxine seule en première intention, dans quel délai mettez-vous en place le relais par phosphate de pyridoxal en cas de non-réponse à la pyridoxine ?

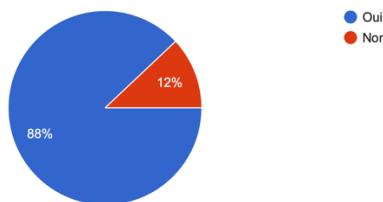


Figure 16 - Si nous étions amenés à proposer un protocole avec initiation de la vitaminothérapie soit par du phosphate de pyridoxal seul, soit par une association phosphate de pyridoxal et pyridoxine, et relais secondaire par pyridoxine seule si le dosage de 5-AASA ou d'acide pipecolique revenait en faveur d'un déficit en Antiquitine, seriez-vous en faveur de cette modification et penseriez-vous l'appliquer dans votre centre ?

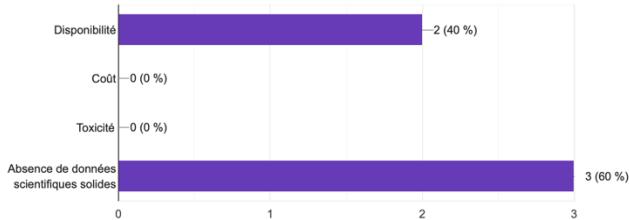


Figure 17 - Et sinon, pourquoi ? (Plusieurs réponses possibles)

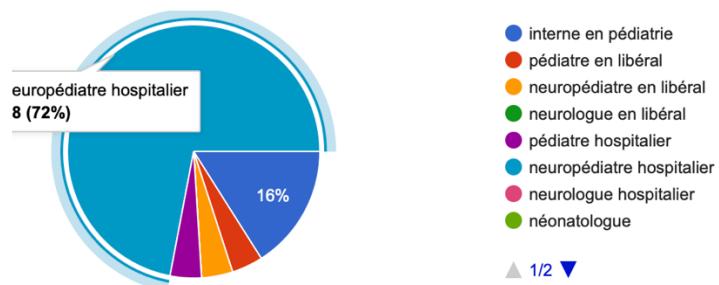


Figure 18 - Quelle est votre activité principale ?

Bien que seuls 25 professionnels aient répondu au questionnaire (dont 72% de neuropédiatres hospitaliers), nous constatons que :

- 88% des professionnels ayant répondu seraient prêts à changer de protocole pour proposer le PLP en première intention dans les épilepsies réfractaires néonatales, associé ou non à la PN.
- 30% des répondeurs utilisent déjà le PLP en première intention dans cette indication.
- Parmi les 12% de répondeurs qui ne souhaitent pas changer de protocole, les raisons invoquées sont :
 - o l'absence de données scientifiques fiables
 - o la disponibilité du PLP en pharmacie hospitalière.

3.2. Absence de spécialité pharmaceutique

Aucune spécialité avec autorisation de mise sur le marché (AMM) contenant du PLP n'est disponible à ce jour en France, ce qui constitue un des obstacles majeurs à son initiation en première intention à la place de la PN dans les encéphalopathies épileptiques néonatales, obstacle relevé par de nombreux auteurs⁸⁶ [Mohamed Ahmed].

L'absence de spécialité pharmaceutique pour le PLP est retrouvée dans tous les pays à l'exception du Japon. Une étude a été réalisée en Grande Bretagne où les préparations sont réalisées à partir de gélules de compléments alimentaires. Ces préparations posent 3 problèmes principaux : celui de la concentration en PLP, celui de la stabilité du PLP, et celui d'une toxicité potentielle ⁸⁶[Mohamed Ahmed].

- *Contenu en PLP* : La plupart des solutions extemporanées préparées à partir de compléments alimentaires ont révélé des **concentrations en PLP différentes de celles attendues** (~16-60 mg) ⁸⁶[Mohamed – Ahmed].
- *Stabilité* : La plupart des solutions extemporanées préparées étaient stables à température ambiante et protégées de la lumière pendant 24h (~90% du PLP était toujours présent et intact en solution), mais instables au bout de 4h si elles étaient exposées à la lumière ⁸⁶[Mohamed-Ahmed]. En effet, il est prouvé que le PLP est instable en solution aqueuse et subit une **photodégradation**. Plusieurs produits de photolyse ont été retrouvés ⁸⁷[Morrison] ⁸⁶[Mohamed Ahmed]. Cette réaction photochimique est irréversible et les produits de dégradation formés sont dépendants de la concentration en O₂ et PLP de la solution ⁸⁸[Reiber]. Il est donc absolument nécessaire de protéger les solutions de PLP de la lumière si elles sont préparées en avance afin d'éviter une erreur de dose et une toxicité potentielle d'un des produits de dégradation ⁸⁶[Mohamed-Ahmed].
- *Toxicité potentielle* : L'un des produits de dégradation identifiés est l'acide pyridoxique (PA), formé par l'oxydation de l'aldéhyde en position 4' du PLP. Le PA ne semble pas être toxique *in vivo*, mais il est néanmoins possible que d'autres produits de dégradation non identifiés, notamment des dimères dicétoniques, soient hépatotoxiques et responsables de la toxicité hépatique du PLP ⁸⁶[Mohamed-Ahmed].

Dans ce contexte, en France, les pharmacies de ville ou hospitalières peuvent être sollicitées pour la réalisation de préparations.

Ce problème a été soulevé par plusieurs équipes, et un brevet a été déposé par l'APHP en France et aux USA, pour une formulation galénique effervescente, qui se dissout rapidement et complètement dans un volume adapté aux nouveaux nés, permettant une certitude d'administration de la dose entière (changement d'apparence après dissolution). Cette formulation effervescente est stockée en gélules à ouvrir.

Nous avons pu avoir un entretien avec le Pr AUVIN, neuropédiatre au CHU Robert Debré, qui est à l'origine du brevet de l'APHP déposé en 2017. Il nous signale qu'à Robert Debré, cette formulation effervescente est utilisée depuis 2017 avec une vraie facilité d'utilisation comparée aux préparations antérieure. Par ailleurs, le protocole de Robert Debré associe depuis 10 ans PN et PLP d'emblée per os, donnés dès la deuxième ligne d'anti épileptiques, sans effets secondaires répertoriés notamment hépatiques. Cependant, aucune spécialité n'est pour l'instant développée ni commercialisée, par manque de rentabilité selon le Pr Auvin.

3.3. Disponibilité en urgence du PLP

En pharmacie hospitalière, le phosphate de pyridoxal est disponible en qualité de matière première à usage pharmaceutique, avec possibilité de préparer des gélules.

Ce système est standard en France. Par exemple à l'APHM, des gélules sont préparées et peuvent être stockées 3 mois (étude de stabilité non réalisée), comme en témoigne par exemple cette thèse de pharmacie réalisée en 2023 (figure 18) ⁸⁹[Ouguerroudj].

Pyridoxal phosphate	Gélule	50mg	Cellulose Carmin	Prévue	DLU provisoire pour 3 mois
					Stockage en conditions ambiantes

Figure 19 - Conservation du PLP en pharmacie hospitalière [89] Ouguerroudj

Dr Vrignaud, docteur en pharmacie au CHU d'Angers, nous signale cependant que l'hôpital ne conserve pas de gélules de PLP en stock.

En effet, la demande en PLP est actuellement très faible, notamment parce que ce traitement est donné en deuxième intention dans les épilepsies réfractaires néonatales et infantiles en cas d'échec

de la PN. Ainsi, 10 patients sont concernés environ par an au CHU d'Angers (chiffre obtenu après enquête auprès des chefs de service de réanimation néonatale Dr Leboucher et de réanimation pédiatrique Dr Boussicault). Garder des gélules en stock n'est donc pas souhaitable car cela nécessiterait de jeter de grandes quantités de PLP tous les 3 mois.

Au CHU d'Angers, le Préparatoire de la pharmacie hospitalière prépare des gélules de dosage adapté depuis de nombreuses années. Il s'agit d'une préparation magistrale, réalisée à la demande sur prescription médicale. En 2023, il a ainsi été préparé 320 gélules pour 4 dosages différents de PLP. Afin de répondre au besoin de préparation en période de garde, depuis quelques mois, un protocole permettant la préparation de flacons (PLP pesé directement dans le flacon) a été mis en place. Chaque flacon contient 1 dose de PLP. C'est alors l'interne de garde de la pharmacie, avec le pharmacien d'astreinte, qui réalisent cette préparation. Ce mode dégradé de préparation en urgence est plus à risque de non-conformité que lorsque la préparation est programmée et réalisée par un préparateur formé à l'activité de production.

À la suite de notre prise de contact avec le Pr AUVIN, et dans la perspective d'une augmentation de la demande de préparations de PLP, la pharmacie du CHU d'Angers et Dr Vrignaud ont pu se mettre en relation avec la pharmacie de l'hôpital Robert Debré de l'APHP qui est en charge de la préparation effervescente de PLP en gélules à ouvrir utilisée à l'APHP depuis 2017.

Cette pharmacie a pu partager avec le CHU d'Angers son manuel de préparation. La mise en place de cette galénique, fiable, facilement stockable (stabilité 1 an), pouvant être préparée facilement en urgence, sans risque de dégradation, est en cours d'organisation au CHU d'Angers.

DISCUSSION ET CONCLUSION

Nous rapportons dans ce travail le cas d'un patient porteur d'un déficit en PNPO avec atypies cliniques et électro encéphalographiques ayant entraîné un retard de prise en charge thérapeutique.

A partir de ce cas, nous avons réalisé une revue de 105 cas de la littérature en nous questionnant sur l'efficacité et la sécurité du PLP, ainsi que sur les modalités pratiques possibles d'un changement de protocole avec administration du PLP en première intention.

La pyridoxine est efficace chez plus de 30% des patients avec déficit en PNPO, parfois même en monothérapie. Dans ces cas de figure, le PLP a rarement été essayé, mais son introduction a parfois, de façon mal expliquée, entraîné une dégradation clinique des patients. Chez certains patients, l'association de la PN au PLP a permis d'améliorer le contrôle des crises et le devenir neurologique.

Dans tous les cas où la PN n'est pas efficace, le PLP permet de contrôler les crises.

Or, nous avons relevé trois facteurs pronostics d'un intérêt particulier : la prématurité, l'efficacité de la vitaminothérapie et la précocité d'apparition des symptômes. De ces 3 facteurs, seule la précocité d'introduction d'une vitaminothérapie efficace est modifiable, et devrait donc, autant que possible, être optimisée.

La prématurité est également un facteur pronostic majeur du déficit en PNPO avec un impact net sur la sévérité de la pathologie. Or, la prématurité est retrouvée chez 65% des nouveaux nés avec déficit en PNPO, contrairement aux nouveaux nés avec déficit en antiquitine chez qui la prématurité n'est retrouvée que dans 18% des cas. Dans un contexte d'épilepsie réfractaire néonatale, la prématurité est donc un marqueur pronostic certain, tout autant qu'un indice diagnostic de déficit en PNPO.

La toxicité principale du PLP est une toxicité hépatique, retrouvée chez 8 des 105 patients de la littérature. Ses causes ne sont pas totalement élucidées, mais un point majeur est l'absence de toxicité aiguë du PLP, et la nécessité d'une surveillance des enzymes hépatiques et de l'échographie hépatique en cas de traitement au long cours.

Notre étude nous a menés à nous mettre en contact avec différents professionnels, pharmaciens, neuropédiatres d'autres établissements à l'échelle nationale, qui ont décidé de collaborer afin de

rendre disponible une formulation galénique plus fiable, plus facilement utilisable et stockable, pour un usage plus facile et plus sûr, y compris en garde.

Ce point était essentiel car l'une des raisons principales invoquées pour l'administration de la PN en première intention est l'absence de spécialité pharmaceutique de PLP facilement disponible et fiable pouvant être administrée per os aux nouveaux nés en semi-urgence.

Du fait des données recueillies, et comme la toxicité du PLP ne survient pas en aigu, il nous semble licite de proposer l'administration en première intention du PLP dans les épilepsies réfractaires néonatales, avec une discussion à avoir sur son association à la PN d'emblée.

C'est le sens des deux protocoles que nous proposons à la discussion.

Le premier protocole se base sur les données de la littérature ⁹⁰[Gospe] ⁶⁵[Pearl] pour proposer un algorithme qui distingue les patients selon leurs caractéristiques cliniques, en particulier la prématurité et la mauvaise adaptation à la naissance (figure 20). Ce protocole ne s'appliquerait qu'à la période néonatale, en cas de réticence des équipes à utiliser le PLP en première intention pour tous.

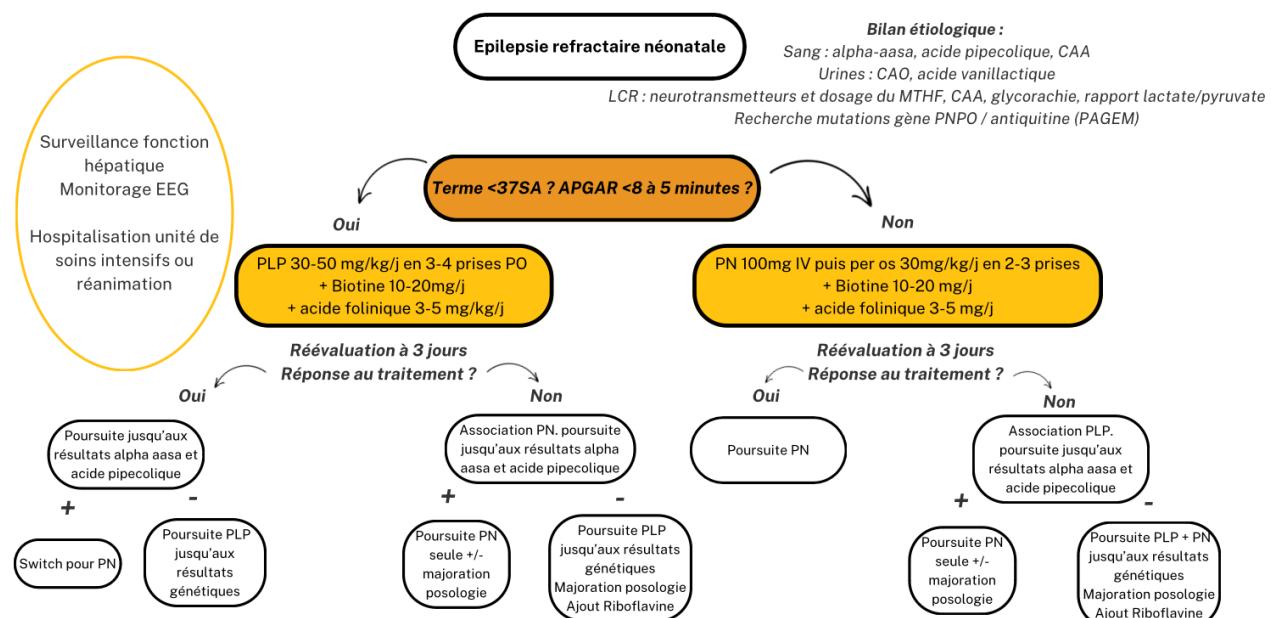


Figure 20 - Protocole 1

Distinction en fonction du terme et de l'APGAR.

Le second protocole se base sur les données de la littérature pour proposer un algorithme instaurant un protocole de traitement identique pour tous les patients, associant d'emblée la PN et le PLP, et pouvant être appliqué chez les nouveaux nés et chez les nourrissons jusqu'à 6 mois (figure 20).

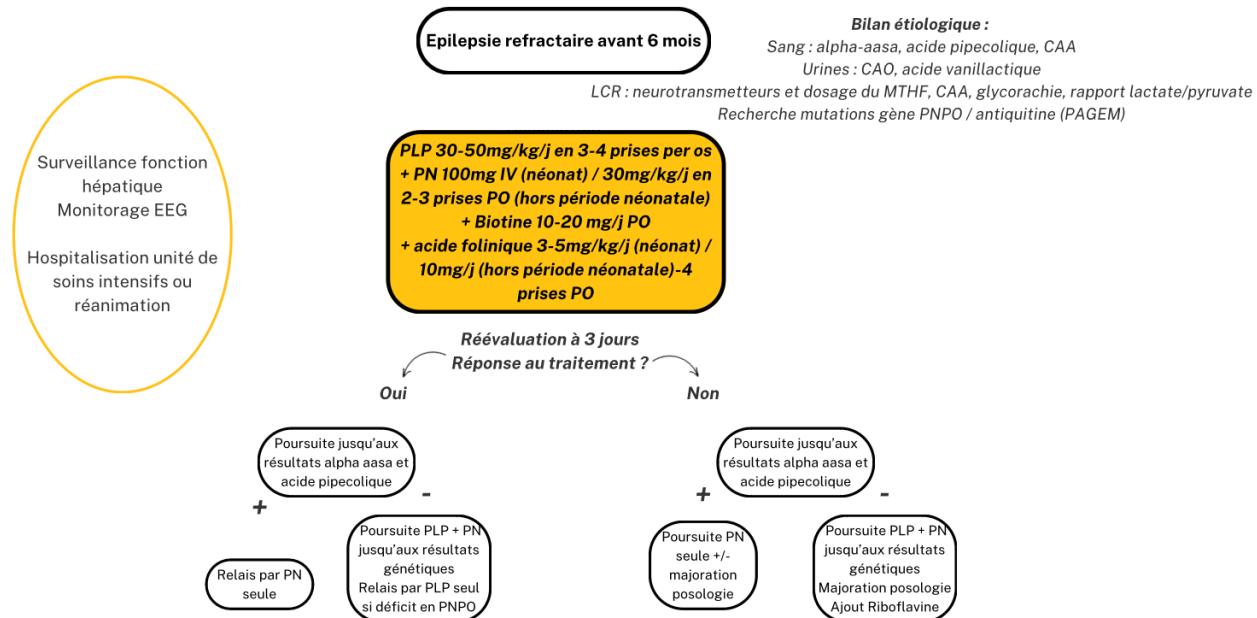


Figure 21 - Protocole 2

Association PLP et PN d'emblée pour tous

La PN est proposée en IV en période néonatale bien que la forme per os soit considérée comme aussi efficace, du fait de l'absence de données de la littérature d'une dose de charge per os dans ce contexte (1 seul cas recensé) ⁹[PNDS].

Si la vitaminothérapie est efficace et qu'une confirmation diagnostique de déficit en antiquitine ou de déficit en PNPO est obtenue, un traitement chronique est recommandé par :

- PN 30 mg/kg/j et acide folinique 3-5 mg/kg/j pour le déficit en antiquitine.
- PLP 30-50mg/kg/j en 4 à 6 prises et acide folinique 3-5 mg/kg/j pour le déficit en PNPO.

Par ailleurs si le PLP n'est pas disponible, il convient d'introduire la PN sans délai ⁹⁰[Gospe].

Notre travail présente plusieurs **limites**.

- Il s'agit d'une revue narrative de la littérature, sans réalisation de protocole précis.
- Il n'y a pas eu de double lecture des articles cités, ce qui implique un biais de sélection.
- Les articles ont été sélectionnés uniquement sur Pubmed, ce qui implique un biais de publication et l'absence de littérature grise.
- De plus, des analyses statistiques plus poussées seraient nécessaires afin de déterminer la significativité des résultats retrouvés.
- Seuls 25 pédiatres ont répondu au questionnaire de pratique clinique.

Notre travail présente également des **forces**.

- Nous avons recensé 105 cas de déficit en PNPO, soit la plus grande série de cas sur cette pathologie.
- Trois facteurs pronostics ont été clairement identifiés.
- Nous avons pu mettre en relation plusieurs professionnels de santé, pharmaciens comme médecins, afin de rendre possible un changement de protocole de la façon la plus sûre possible.
- Par ailleurs, ce travail pourrait avoir des retombées concrètes et aboutir à la modification du protocole de prise en charge des encéphalopathies épileptiques à début néonatal avec une modification des traitements donnés en première intention. Cela aurait principalement un impact dans le service de néonatalogie et au niveau de la pharmacie du CHU d'Angers.

Nous souhaitions terminer notre travail en rapportant la conclusion d'un article de ⁶⁵ Pearl. L'auteur a mis en évidence des mutations du gène PNPO chez 11 patients parmi un groupe de 31 patients avec épilepsie sensible à la PN sans déficit en antiquitine, et conclue ainsi : « la conséquence logique la plus étonnante et pourtant la plus probable est que le déficit en PNPO n'est peut-être pas si rare, et peut être même beaucoup plus fréquent que le déficit en antiquitine » ⁶⁵[Pearl].

Nous espérons que ce travail pourra convaincre, et permettra de déployer à plus grande échelle la galénique déjà en place à l'APHP.

BIBLIOGRAPHIE

Références bibliographiques numérotées dans l'ordre d'apparition dans le texte, selon le modèle correspondant à la revue visée, ou, à défaut, selon les règles de Vancouver.

1. Ahmad SF, Ahmad KA, Ng YT. Neonatal Epileptic Encephalopathies. *Semin Pediatr Neurol.* 2021;37:100880. doi:10.1016/j.spen.2021.100880
2. Bahi-Buisson N, Mention K, Léger PL, et al. Epilepsies néonatales et erreurs innées du métabolisme. *Arch Pédiatrie.* 2006;13(3):284-292. doi:10.1016/j.arcped.2005.10.024
3. Albersen M, Bosma M, Knoers NNVAM, et al. The intestine plays a substantial role in human vitamin B6 metabolism: a Caco-2 cell model. *PLoS One.* 2013;8(1):e54113. doi:10.1371/journal.pone.0054113
4. Alghamdi M, Bashiri FA, Abdelhakim M, et al. Phenotypic and molecular spectrum of pyridoxamine-5'-phosphate oxidase deficiency: A scoping review of 87 cases of pyridoxamine-5'-phosphate oxidase deficiency. *Clin Genet.* 2021;99(1):99-110. doi:10.1111/cge.13843
5. Darin N, Reid E, Prunetti L, et al. Mutations in PROSC Disrupt Cellular Pyridoxal Phosphate Homeostasis and Cause Vitamin-B6-Dependent Epilepsy. *Am J Hum Genet.* 2016;99(6):1325-1337. doi:10.1016/j.ajhg.2016.10.011
6. di Salvo ML, Contestabile R, Safo MK. Vitamin B6 salvage enzymes: Mechanism, structure and regulation. *Biochim Biophys Acta - Proteins Proteomics.* 2011;1814(11):1597-1608. doi:10.1016/j.bbapap.2010.12.006
7. Plecko B. Pyridoxine and pyridoxalphosphate-dependent epilepsies. *Handb Clin Neurol.* 2013;113:1811-1817. doi:10.1016/B978-0-444-59565-2.00050-2
8. Plecko B. On pathways and blind alleys—The importance of biomarkers in vitamin B6-dependent epilepsies. *J Inherit Metab Dis.* 2023;46(5):839-847. doi:10.1002/jimd.12655
9. pnds_epilepsies_vitamino-sensibles_2022.pdf. Accessed September 4, 2023. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-08/pnds_epilepsies_vitamino-sensibles_2022.pdf
10. Mastrangelo M, Cesario S. Update on the treatment of vitamin B6 dependent epilepsies. *Expert Rev Neurother.* 2019;19(11):1135-1147. doi:10.1080/14737175.2019.1648212
11. Barile A, Nogués I, di Salvo ML, Bunik V, Contestabile R, Tramonti A. Molecular characterization of pyridoxine 5'-phosphate oxidase and its pathogenic forms associated with neonatal epileptic encephalopathy. *Sci Rep.* 2020;10(1):13621. doi:10.1038/s41598-020-70598-7
12. Cellini B, Montioli R, Oppici E, Astegno A, Borri Voltattorni C. The chaperone role of the pyridoxal 5'-phosphate and its implications for rare diseases involving B6-dependent enzymes. *Clin Biochem.* 2014;47(3):158-165. doi:10.1016/j.clinbiochem.2013.11.021
13. Farmania R, Gupta A, Ankur K, Chetry S, Sharma S. Complexities of pyridoxine response in PNPO deficiency. *Epilepsy Behav Rep.* 2021;16:100443. doi:10.1016/j.ebr.2021.100443
14. Pressler RM, Abend NS, Auvin S, et al. Treatment of seizures in the neonate: Guidelines and consensus-based recommendations—Special report from the ILAE Task Force on Neonatal Seizures. *Epilepsia.* 2023;64(10):2550-2570. doi:10.1111/epi.17745

15. Mills PB, Surtees RAH, Champion MP, et al. Neonatal epileptic encephalopathy caused by mutations in the PNPO gene encoding pyridox(am)ine 5'-phosphate oxidase. *Hum Mol Genet.* 2005;14(8):1077-1086. doi:10.1093/hmg/ddi120
16. Veerapandian A, Winchester SA, Gallentine WB, et al. Electroencephalographic and seizure manifestations of pyridoxal 5'-phosphate-dependent epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2011;20(3):494-501. doi:10.1016/j.yebeh.2010.12.046
17. Schmitt B, Baumgartner M, Mills PB, et al. Seizures and paroxysmal events: symptoms pointing to the diagnosis of pyridoxine-dependent epilepsy and pyridoxine phosphate oxidase deficiency. *Dev Med Child Neurol.* 2010;52(7):e133-142. doi:10.1111/j.1469-8749.2010.03660.x
18. Mills PB, Footitt EJ, Mills KA, et al. Genotypic and phenotypic spectrum of pyridoxine-dependent epilepsy (ALDH7A1 deficiency). *Brain J Neurol.* 2010;133(Pt 7):2148-2159. doi:10.1093/brain/awq143
19. Alghamdi M, Arold S, Hasan H, Bashiri F. Pyridox(am)ine 5'-Phosphate Oxidase Deficiency: Severe Prenatal Presentation with Hypoxic Ischemic Encephalopathy. *J Pediatr Epilepsy.* 2019;08. doi:10.1055/s-0039-1697676
20. Mills PB, Camuzeaux SSM, Footitt EJ, et al. Epilepsy due to PNPO mutations: genotype, environment and treatment affect presentation and outcome. *Brain.* 2014;137(5):1350-1360. doi:10.1093/brain/awu051
21. Heath O, Pitt J, Mandelstam S, Kuschel C, Vasudevan A, Donoghue S. Early-onset vitamin B6-dependent epilepsy due to pathogenic PLPBP variants in a premature infant: A case report and review of the literature. *JIMD Rep.* 2020;58(1):3-11. doi:10.1002/jmd2.12183
22. Ware TL, Earl J, Salomons GS, et al. Typical and atypical phenotypes of PNPO deficiency with elevated CSF and plasma pyridoxamine on treatment. *Dev Med Child Neurol.* 2014;56(5):498-502. doi:10.1111/dmcn.12346
23. Guerriero RM, Patel AA, Walsh B, et al. Systemic Manifestations in Pyridox(am)ine 5'-Phosphate Oxidase Deficiency. *Pediatr Neurol.* 2017;76:47-53. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2017.05.024
24. Clayton P, Surtees R, DeVile C, Hyland K, Heales S. Neonatal epileptic encephalopathy. *The Lancet.* 2003;361(9369):1614. doi:10.1016/S0140-6736(03)13312-0
25. Porri S, Fluss J, Plecko B, Paschke E, Korff C, Kern I. Positive Outcome following Early Diagnosis and Treatment of Pyridoxal-5'-Phosphate Oxidase Deficiency: A Case Report. *Neuropediatrics.* 2013;45(01):064-068. doi:10.1055/s-0033-1353489
26. Di Salvo ML, Mastrangelo M, Nogués I, et al. Pyridoxine-5'-phosphate oxidase (Pnpo) deficiency: Clinical and biochemical alterations associated with the C.347g > A (P.Arg116Gln) mutation. *Mol Genet Metab.* 2017;122(1-2):135-142. doi:10.1016/j.ymgme.2017.08.003
27. Raiten D, Reynolds R, Andon M, Robbins S, Fletcher A. Vitamin B-6 metabolism in premature infants. *Am J Clin Nutr.* 1991;53(1):78-83. doi:10.1093/ajcn/53.1.78
28. Link G, Zempleni J. Intrauterine elimination of pyridoxal 5'-phosphate in full-term and preterm infants. *Am J Clin Nutr.* 1996;64(2):184-189. doi:10.1093/ajcn/64.2.184

29. Albersen M, Groenendaal F, Van Der Ham M, et al. Vitamin B6 Vitamer Concentrations in Cerebrospinal Fluid Differ Between Preterm and Term Newborn Infants. *Pediatrics*. 2012;130(1):e191-e198. doi:10.1542/peds.2011-3751
30. Ngo EO, LePage GR, Thanassi JW, Meisler N, Nutter LM. Absence of pyridoxine-5'-phosphate oxidase (PNPO) activity in neoplastic cells: isolation, characterization, and expression of PNPO cDNA. *Biochemistry*. 1998;37(21):7741-7748. doi:10.1021/bi972983r
31. Kang JH, Hong ML, Kim DW, et al. Genomic organization, tissue distribution and deletion mutation of human pyridoxine 5'-phosphate oxidase. *Eur J Biochem*. 2004;271(12):2452-2461. doi:10.1111/j.1432-1033.2004.04175.x
32. Bräutigam C, Hyland K, Wevers R, et al. Clinical and laboratory findings in twins with neonatal epileptic encephalopathy mimicking aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. *Neuropediatrics*. 2002;33(3):113-117. doi:10.1055/s-2002-33673
33. Wilson MP, Plecko B, Mills PB, Clayton PT. Disorders affecting vitamin B6 metabolism. *J Inherit Metab Dis*. 2019;42(4):629-646. doi:10.1002/jimd.12060
34. Clayton PT. B6-responsive disorders: A model of vitamin dependency. *J Inherit Metab Dis*. 2006;29(2-3):317-326. doi:10.1007/s10545-005-0243-2
35. Hoffmann GF, Schmitt B, Windfuhr M, et al. Pyridoxal 5'-phosphate may be curative in early-onset epileptic encephalopathy. *J Inherit Metab Dis*. 2007;30(1):96-99. doi:10.1007/s10545-006-0508-4
36. Ormazabal A, Oppenheim M, Serrano M, et al. Pyridoxal 5'-phosphate values in cerebrospinal fluid: reference values and diagnosis of PNPO deficiency in paediatric patients. *Mol Genet Metab*. 2008;94(2):173-177. doi:10.1016/j.ymgme.2008.01.004
37. Levtova A, Camuzeaux S, Laberge AM, et al. Normal Cerebrospinal Fluid Pyridoxal 5'-Phosphate Level in a PNPO-Deficient Patient with Neonatal-Onset Epileptic Encephalopathy. *JIMD Rep*. 2015;22:67-75. doi:10.1007/8904_2015_413
38. Goyal M, Fequiere PR, McGrath TM, Hyland K. Seizures with decreased levels of pyridoxal phosphate in cerebrospinal fluid. *Pediatr Neurol*. 2013;48(3):227-231. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2012.11.006
39. Akiyama T, Hyodo Y, Hasegawa K, et al. Pyridoxal in the Cerebrospinal Fluid May Be a Better Indicator of Vitamin B6-dependent Epilepsy Than Pyridoxal 5'-Phosphate. *Pediatr Neurol*. 2020;113:33-41. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2020.08.020
40. Footitt EJ, Clayton PT, Mills K, et al. Measurement of plasma B6 vitamer profiles in children with inborn errors of vitamin B6 metabolism using an LC-MS/MS method. *J Inherit Metab Dis*. 2013;36(1):139-145. doi:10.1007/s10545-012-9493-y
41. Khayat M, Korman SH, Frankel P, et al. PNPO deficiency: an under diagnosed inborn error of pyridoxine metabolism. *Mol Genet Metab*. 2008;94(4):431-434. doi:10.1016/j.ymgme.2008.04.008
42. Mathis D, Abela L, Albersen M, et al. The value of plasma vitamin B6 profiles in early onset epileptic encephalopathies. *J Inherit Metab Dis*. 2016;39(5):733-741. doi:10.1007/s10545-016-9955-8

43. Pons R, Ford B, Chiriboga CA, et al. Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: clinical features, treatment, and prognosis. *Neurology*. 2004;62(7):1058-1065. doi:10.1212/wnl.62.7.1058
44. Guerin A, Aziz AS, Mutch C, Lewis J, Go CY, Mercimek-Mahmutoglu S. Pyridox(am)ine-5-Phosphate Oxidase Deficiency Treatable Cause of Neonatal Epileptic Encephalopathy With Burst Suppression: Case Report and Review of the Literature. *J Child Neurol*. 2015;30(9):1218-1225. doi:10.1177/0883073814550829
45. Kuo MF, Wang HS. Pyridoxal phosphate-responsive epilepsy with resistance to pyridoxine. *Pediatr Neurol*. 2002;26(2):146-147. doi:10.1016/S0887-8994(01)00357-5
46. Plecko B, Paul K, Mills P, et al. Pyridoxine responsiveness in novel mutations of the PNPO gene. *Neurology*. 2014;82(16):1425-1433. doi:10.1212/WNL.0000000000000344
47. Pearl PL, Hyland K, Chiles J, McGavin CL, Yu Y, Taylor D. Partial Pyridoxine Responsiveness in PNPO Deficiency. In: Zschocke J, Gibson KM, Brown G, Morava E, Peters V, eds. *JIMD Reports – Case and Research Reports, 2012/6*. Vol 9. JIMD Reports. Springer Berlin Heidelberg; 2012:139-142. doi:10.1007/8904_2012_194
48. Hatch J, Coman D, Clayton P, et al. Normal Neurodevelopmental Outcomes in PNPO Deficiency: A Case Series and Literature Review. *JIMD Rep*. 2016;26:91-97. doi:10.1007/8904_2015_482
49. Hwang SK, Kwon S. Early-onset epileptic encephalopathies and the diagnostic approach to underlying causes. *Korean J Pediatr*. 2015;58(11):407-414. doi:10.3345/kjp.2015.58.11.407
50. Stockler S, Plecko B, Gospe SM, et al. Pyridoxine dependent epilepsy and antiquitin deficiency: Clinical and molecular characteristics and recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Mol Genet Metab*. 2011;104(1):48-60. doi:10.1016/j.ymgme.2011.05.014
51. Falsaperla R, Corsello G. Pyridoxine dependent epilepsies: new therapeutical point of view. *Ital J Pediatr*. 2017;43:68. doi:10.1186/s13052-017-0387-3
52. Mastrangelo M, Gasparri V, Bernardi K, Foglietta S, Ramantani G, Pisani F. Epilepsy Phenotypes of Vitamin B6-Dependent Diseases: An Updated Systematic Review. *Child Basel Switz*. 2023;10(3):553. doi:10.3390/children10030553
53. Fung CW, Kwong AKY, Wong VCN. Gene panel analysis for nonsyndromic cryptogenic neonatal/infantile epileptic encephalopathy. *Epilepsia Open*. 2017;2(2):236-243. doi:10.1002/epi4.12055
54. Gospe SM. Pyridoxine-Dependent Epilepsy – ALDH7A1. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., eds. *GeneReviews®*. University of Washington, Seattle; 1993. Accessed January 10, 2024. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1486/>
55. Naasan G, Yabroudi M, Rahi A, Mikati MA. Electroencephalographic changes in pyridoxine-dependant epilepsy: new observations. *Epileptic Disord*. 2009;11(4):293-300. doi:10.1684/epd.2009.0280
56. Ruiz A, García-Villoria J, Ormazabal A, et al. A new fatal case of pyridox(am)ine 5'-phosphate oxidase (PNPO) deficiency. *Mol Genet Metab*. 2008;93(2):216-218. doi:10.1016/j.ymgme.2007.10.003

57. Musayev FN, Salvo MLD, Saavedra MA, et al. Molecular Basis of Reduced Pyridoxine 5'-Phosphate Oxidase Catalytic Activity in Neonatal Epileptic Encephalopathy Disorder. *J Biol Chem.* 2009;284(45):30949. doi:10.1074/jbc.M109.038372
58. Jaeger B, Abeling NG, Salomons GS, et al. Pyridoxine responsive epilepsy caused by a novel homozygous PNPO mutation. *Mol Genet Metab Rep.* 2016;6:60-63. doi:10.1016/j.ymgmr.2016.01.004
59. Hovi L, Hekali R, Siimes MA. Evidence of Riboflavin Depletion in Breast-Fed Newborns and Its Further Acceleration During Treatment of Hyperbilirubinemia by Phototherapy. *Acta Paediatr.* 1979;68(5):567-570. doi:10.1111/j.1651-2227.1979.tb05056.x
60. Mohanlal S, Bindu PS, Sureshbabu S, Kumar S. Variable treatment response in a patient with pyridoxal N phosphate oxidase (PNPO) deficiency- understanding the paradox. *Epilepsy Behav Rep.* 2020;14:100357. doi:10.1016/j.ebr.2020.100357
61. Ghatge MS, Al Mughram M, Omar AM, Safo MK. Inborn errors in the vitamin B6 salvage enzymes associated with neonatal epileptic encephalopathy and other pathologies. *Biochimie.* 2021;183:18-29. doi:10.1016/j.biochi.2020.12.025
62. Ishioka N, Sato J, Nakamura J, Ohkubo T, Takeda A, Kurioka S. *In vivo* modification of GABA_A receptor with a high dose of pyridoxal phosphate induces tonic-clonic convulsion in immature mice. *Neurochem Int.* 1995;26(4):369-373. doi:10.1016/0197-0186(94)00145-K
63. Salazar P, Tapia R. Seizures induced by intracerebral administration of pyridoxal-5'-phosphate: effect of GABAergic drugs and glutamate receptor antagonists. *Neuropharmacology.* 2001;41(5):546-553. doi:10.1016/s0028-3908(01)00110-1
64. Choi SY, Churchich JE, Zaiden E, Kwok F. Brain pyridoxine-5-phosphate oxidase. Modulation of its catalytic activity by reaction with pyridoxal 5-phosphate and analogs. *J Biol Chem.* 1987;262(25):12013-12017. doi:10.1016/S0021-9258(18)45311-2
65. Pearl PL, Gospe SM. Pyridoxine or pyridoxal-5'-phosphate for neonatal epilepsy: The distinction just got murkier. *Neurology.* 2014;82(16):1392-1394. doi:10.1212/WNL.0000000000000351
66. Hammen A, Wagner B, Berkhoff M, Donati F. A paradoxical rise of neonatal seizures after treatment with vitamin B6. *Eur J Paediatr Neurol Off J Eur Paediatr Neurol Soc.* 1998;2(6):319-322. doi:10.1016/s1090-3798(98)80007-x
67. Hartmann H, Fingerhut M, Jakobs C, Plecko B. Status epilepticus in a neonate treated with pyridoxine because of a familial recurrence risk for antiquitin deficiency: pyridoxine toxicity? *Dev Med Child Neurol.* 2011;53(12):1150-1153. doi:10.1111/j.1469-8749.2011.04033.x
68. Garant DS, Xu SG, Sperber EF, Moshé SL. Age-related differences in the effects of GABA_A agonists microinjected into rat substantia nigra: pro- and anticonvulsant actions. *Epilepsia.* 1995;36(10):960-965. doi:10.1111/j.1528-1157.1995.tb00953.x
69. Ben-Ari Y, Gaiarsa JL, Tyzio R, Khazipov R. GABA: a pioneer transmitter that excites immature neurons and generates primitive oscillations. *Physiol Rev.* 2007;87(4):1215-1284. doi:10.1152/physrev.00017.2006
70. Lugli L, Bariola MC, Ori L, Lucaccioni L, Berardi A, Ferrari F. Further Delineation of Pyridoxine-Responsive Pyridoxine Phosphate Oxidase Deficiency Epilepsy: Report of a New Case and Review

of the Literature With Genotype-Phenotype Correlation. *J Child Neurol.* 2019;34(14):937-943. doi:10.1177/0883073819863992

71. Alghamdi M. PNPO severe prenatal presentation. *J Pediatr Epilepsy.* Published online August 21, 2019. doi:<https://doi.org/10.1055/s-0039-1697676>.
72. Lee TY, Farah N, Chin VK, et al. Medicinal benefits, biological, and nanoencapsulation functions of riboflavin with its toxicity profile: A narrative review. *Nutr Res.* 2023;119:1-20. doi:10.1016/j.nutres.2023.08.010
73. Baxter P. Pyridoxine or pyridoxal phosphate for intractable seizures? *Arch Dis Child.* 2005;90(5):441-442. doi:10.1136/adc.2004.052837
74. Cortès-Saladelafont E, Molero-Luis M, Hsjd Working Group null, Artuch R, García-Cazorla À. Pyridoxal Phosphate Supplementation in Neuropediatric Disorders. *Semin Pediatr Neurol.* 2016;23(4):351-358. doi:10.1016/j.spen.2016.11.009
75. Wang H, Kuo M, Chou M, et al. Pyridoxal phosphate is better than pyridoxine for controlling idiopathic intractable epilepsy. *Arch Dis Child.* 2005;90(5):512-515. doi:10.1136/adc.2003.045963
76. Takuma Y. ACTH therapy for infantile spasms: a combination therapy with high-dose pyridoxal phosphate and low-dose ACTH. *Epilepsia.* 1998;39 Suppl 5:42-45. doi:10.1111/j.1528-1157.1998.tb05149.x
77. Nakagawa E, Tanaka T, Ohno M, Yamano T, Shimada M. Efficacy of pyridoxal phosphate in treating an adult with intractable status epilepticus. *Neurology.* 1997;48(5):1468-1469. doi:10.1212/wnl.48.5.1468
78. Stolwijk NN, Brands MM, Smit LS, van der Wel V, Hollak CEM, van Karnebeek CD. A vitamin a day keeps the doctor away: The need for high quality pyridoxal-5'-phosphate. *Eur J Paediatr Neurol EJPN Off J Eur Paediatr Neurol Soc.* 2022;39:25-29. doi:10.1016/j.ejpn.2022.04.011
79. Sudarsanam A, Singh H, Wilcken B, et al. Cirrhosis Associated with Pyridoxal 5'-Phosphate Treatment of Pyridoxamine 5'-Phosphate Oxidase Deficiency. *JIMD Rep.* 2014;17:67. doi:10.1007/8904_2014_338
80. Coman D, Lewindon P, Clayton P, Riney K. PNPO Deficiency and Cirrhosis: Expanding the Clinical Phenotype? *JIMD Rep.* 2015;25:71-75. doi:10.1007/8904_2015_456
81. Friedman SL. Hepatic stellate cells: protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver. *Physiol Rev.* 2008;88(1):125-172. doi:10.1152/physrev.00013.2007
82. Dranoff JA, Wells RG. Portal fibroblasts: Underappreciated mediators of biliary fibrosis. *Hepatol Baltim Md.* 2010;51(4):1438-1444. doi:10.1002/hep.23405
83. Yao HW, Li J. Epigenetic Modifications in Fibrotic Diseases: Implications for Pathogenesis and Pharmacological Targets. *J Pharmacol Exp Ther.* 2015;352(1):2-13. doi:10.1124/jpet.114.219816
84. Brown SG, Kim YC, Kim SA, Jacobson KA, Burnstock G, King BF. Actions of a Series of PPADS Analogs at P2X1 and P2X3 Receptors. *Drug Dev Res.* 2001;53(4):281-291. doi:10.1002/ddr.1197
85. Borst AJ, Tchapyjnikov D. B6 and Bleeding: A Case Report of a Novel Vitamin Toxicity. *Pediatrics.* 2018;141(Suppl 5):S430-S433. doi:10.1542/peds.2017-2039

86. Mohamed-Ahmed AHA, Wilson MP, Albuera M, et al. Quality and stability of extemporaneous pyridoxal phosphate preparations used in the treatment of paediatric epilepsy. *J Pharm Pharmacol.* 2017;69(4):480-488. doi:10.1111/jphp.12701
87. Morrison AL, Long RF. 45. The photolysis of pyridoxal phosphate. *J Chem Soc Resumed.* Published online 1958:211. doi:10.1039/jr9580000211
88. Reiber H. Photochemical reactions of vitamin B6 compounds, isolation and properties of products. *Biochim Biophys Acta BBA - Gen Subj.* 1972;279(2):310-315. doi:10.1016/0304-4165(72)90148-1
89. Ouguerroudj J. Préparations pharmaceutiques dans le cadre d'urgences métaboliques néonatales.
90. Gospe SM. Neonatal Vitamin-responsive Epileptic Encephalopathies. 2010;33(1).
91. Jiao X, Gong P, Niu Y, Zhang Y, Yang Z. A Rare Presentation Characterized by Epileptic Spasms in ALDH7A1, Pyridox(am)ine-5'-Phosphate Oxidase, and PLPBP Deficiency. *Front Genet.* 2022;13:804461. doi:10.3389/fgene.2022.804461
92. Jiao X, Gong P, Niu Y, Xu Z, Zhang Y, Yang Z. Analysis for variable manifestations and molecular characteristics of pyridox(am)ine-5'-phosphate oxidase (PNPO) deficiency. *Hum Mol Genet.* 2023;32(11):1765-1771. doi:10.1093/hmg/ddac234
93. Pavitt S, Sandoval Karamian AG, Chattree G, Klotz J, Beres S. Teaching Video NeuroImages: Atypical Abnormal Eye Movements in PNPO-Related Epilepsy. *Neurology.* 2021;96(14):e1927-e1927. doi:10.1212/WNL.00000000000010861
94. Raimondi F, Mills P, Clayton PT, Del Giudice E. A preterm neonate with seizures unresponsive to conventional treatment. *BMJ Case Rep.* 2015;2015:bcr2015209743. doi:10.1136/bcr-2015-209743
95. Bagci S, Zschocke J, Hoffmann GF, et al. Pyridoxal phosphate-dependent neonatal epileptic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008;93(2):F151-152. doi:10.1136/adc.2006.115162
96. Veeravigrom M, Damrongphol P, Ittiwut R, Ittiwut C, Suphapeetiporn K, Shotelersuk V. Pyridoxal 5'-phosphate-responsive epilepsy with novel mutations in the PNPO gene: a case report. *Genet Mol Res GMR.* 2015;14(4):14130-14135. doi:10.4238/2015.October.29.34
97. Lloreda-Garcia JM, Fernandez-Fructuoso JR, Martinez-Ferrandez C, Fuentes-Gutierrez C. [Severe fetal anemia and neonatal epileptic encephalopathy caused by a novel PNPO mutation]. *Rev Neurol.* 2017;65(7):335-336.
98. Xue J, Chang X, Zhang Y, Yang Z. Novel phenotypes of pyridox(am)ine-5'-phosphate oxidase deficiency and high prevalence of c.445_448del mutation in Chinese patients. *Metab Brain Dis.* 2017;32(4):1081-1087. doi:10.1007/s11011-017-9995-2

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Etiologies des épilepsies néonatales	1
Figure 2. Métabolites de la vitamine B6.....	2
Figure 3. EEG J3	7
Figure 4. EEG J21	10
Figure 5. EEG J60	10
Figure 6. Evolution clinique	13
Figure 7. Métabolisme GABA.....	14
Figure 8. Facteurs pronostic	18
Figure 8a. Développement et vitaminothérapie	19
Figure 8b. Développement et terme	19
Figure 8c. Développement et précocité des symptômes.....	19
Figure 9. Concentrations du PLP en fonction du terme et de l'âge	20
Figure 10. Voies dépendantes du PLP.....	21
Figure 11. Profil des métabolites de la B6.....	22
Figure 12. Comparaison PLP PN	24
Figure 13. Activité PNPO résiduelle et synthèse de PLP en fonction des mutations	28
Figure 14. Vitaminothérapie de première intention	41
Figure 15. Delai du relais par PLP.....	41
Figure 16. Acceptabilité d'un changement de protocole	41
Figure 17. Raisons du refus d'une modification du protocole	42
Figure 18. Activité principale des répondeurs	42
Figure 19. Conservation du PLP en pharmacie hospitalière.....	44
Figure 20. Protocole 1. Distinction en fonction du terme et de l'APGAR	47
Figure 21. Protocole 2. Association PLP et PN d'emblée pour tous	48

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I. Types de crises.....	13
Tableau II. Aspects EEG.....	14
Tableau III. Signes associés	16
Tableau IV. Mutations PNPO et pronostic.....	17
Tableau V. Facteurs pronostic.....	18
Tableau VI. Modifications biologiques - enzymes associées	20
Tableau VII. Vitaminothérapie	23
Tableau VIII. Comparaison PLP - PN	24
Tableau IX. Aggravation sous PLP	31
Tableau X. Associations thérapeutiques.....	33
Tableau XI. Toxicité hépatique.....	37

TABLE DES MATIERES

SERMENT D'HIPPOCRATE.....	D
RESUME	VII
ABSTRACT	VIII
INTRODUCTION.....	1
MÉTHODES.....	5
1. Case report (partie 1)	5
2. Revue de la littérature (partie 2)	5
3. Modalités pratiques d'un changement de protocole (partie 3)	5
RÉSULTATS.....	6
1. Cas clinique.....	6
1.1. Présentation du cas : Rayan A.....	6
1.1.1. Présentation initiale	6
1.1.2. Présentation clinico-biologique et EEG atypiques.....	11
1.2. Évolution.....	11
2. Revue de littérature	13
2.1. Phénotype du déficit en PNPO	13
2.1.1. Facteurs pronostiques	16
2.1.2. Profil biologique	20
2.1.3. Questionnement.....	23
2.2. Efficacité du PLP	24
2.2.1. Déficit en PNPO et sensibilité au PLP	24
2.2.2. Traitement du déficit en PNPO : complexités et paradoxes	27
2.2.3. PLP efficace dans d'autres pathologies.....	34
2.3. Sécurité du PLP.....	37
2.3.1. Toxicité hépatique	37
2.3.2. Autres toxicités	40
3. Modalités pratiques d'un changement de protocole.	40
3.1. Questionnaire de pratiques à l'échelle nationale.....	40
3.2. Absence de spécialité pharmaceutique	42
3.3. Disponibilité en urgence du PLP	44
DISCUSSION ET CONCLUSION	46
BIBLIOGRAPHIE	50
LISTE DES FIGURES	57
LISTE DES TABLEAUX	58
TABLE DES MATIERES.....	59
ANNEXE	I

ANNEXE

Ensemble des cas cliniques recensés :

Clayton 2003²⁴, Brautigam 2002³², Kuo⁴⁵, Mills 2005¹⁵, Coman 2015⁸⁰, Farmania¹³, Fung⁵³, Goyal³⁸, Guerin⁴⁴, Guerriero²³, Hatch⁴⁸, Hoffmann³⁵, Jaeger⁵⁸, Jiao⁹¹, Jiao⁹², Khayat⁴¹, Levtova³⁷, Lugli⁷⁰, Mills²⁰, Mohanlal⁶⁰, Olson³⁶, Ormazabal³⁶, Pavitt⁹³, Plecko⁴⁶, Porri²⁵, Pearl⁴⁷, Raimondi⁹⁴, Ruiz⁵⁶, Schmitt¹⁷, Stolwijk⁷⁸, Sudarsanam⁷⁹, Veerapandayan¹⁶, Bagci⁹⁵, Veeravigrom⁹⁶, Ware²², Alghamdi⁷¹, Di Salvo²⁶, Lloreda⁹⁷, Mastrangelo⁵², Xue⁹⁸

Liens vers les brevets pour la galénique effervescente du PLP

<https://patents.justia.com/patent/10195221> <https://patents.google.com/patent/US10195221B2/en>

THOMAS Jessica

Encéphalopathies épileptiques à début néonatal :
Faut-il changer de protocole ?

Introduction : Les encéphalopathies épileptiques à début néonatal sont des affections rares et sévères, parfois révélatrices de maladies héréditaires du métabolisme. Certaines de ces maladies métaboliques, comme les déficits en antiquitine ou en Pyridox(am)ine 5'-phosphate oxidase (PNPO), bénéficient de traitements spécifiques, tels que la vitamine B6 (pyridoxine, PN) ou le phosphate de pyridoxal (PLP). Le protocole actuel de prise en soins préconise l'administration de PN, suivie de PLP en cas d'échec. Cependant, étant donné que le PLP est efficace pour traiter les deux déficits, cette étude évalue la possibilité de modifier ce protocole en administrant le PLP en première intention.

Méthodes : Nous avons réalisé une revue narrative de la littérature portant sur 105 cas de déficit en PNPO, et un cas report détaillant un cas atypique de déficit en PNPO. Par ailleurs, une enquête a été menée auprès de la Société Française de Neurologie Pédiatrique pour évaluer l'acceptabilité de l'introduction du PLP en première ligne. Les aspects pratiques, tels que la disponibilité et la formulation galénique du PLP, ont également été explorés en collaboration avec les pharmacies hospitalières du CHU d'Angers et de l'hôpital Robert Debré à Paris.

Résultats : Notre étude a identifié trois facteurs pronostiques importants pour le déficit en PNPO : la prématureté, l'efficacité de la vitaminothérapie, et la précocité des symptômes. Le PLP s'est avéré efficace chez 58% des patients atteints de déficit en PNPO, alors que 42% répondaient à la PN. Des cas de toxicité hépatique associés au PLP, dont deux cas de cirrhose précoce, ont été rapportés, bien que cette toxicité se manifeste après plusieurs mois de traitement. L'enquête a révélé que 90% des pédiatres interrogés étaient favorables à l'utilisation du PLP en première intention dans les encéphalopathies épileptiques néonatales.

Conclusion : Deux nouveaux protocoles de traitement sont proposés : l'un recommandant l'administration du PLP en première ligne chez certains patients seulement, en particulier les prématuress, et l'autre suggérant une association simultanée de PN et PLP d'emblée. Une telle modification de protocole pourrait peut etre, à l'avenir, être adoptée à l'échelle nationale grâce à l'élaboration d'une nouvelle galénique plus fiable.

Mots-clés : Epilepsie refractaire, prématureté, néonatalogie, phosphate de pyridoxal, pyridoxine

Neonatal-onset refractory seizures: Towards a new protocol?

Introduction: Neonatal-onset epileptic encephalopathies are rare, severe conditions, sometimes linked to inherited metabolic diseases. Some of these disorders, such as antiquitin deficiency or Pyridox(am)ine 5'-phosphate oxidase (PNPO) deficiency, can be treated specifically with vitamin B6 (pyridoxine, PN) or pyridoxal phosphate (PLP). The current treatment protocol suggests using PN first, followed by PLP if PN fails. This study explores the possibility of administering PLP as the first-line treatment, given its effectiveness for both deficiencies.

Methods: A narrative literature review of 105 PNPO deficiency cases and an atypical case report were conducted. A survey among the French Society of Pediatric Neurology assessed the acceptability of using PLP as the first-line treatment. Practical aspects, like PLP availability and formulation, were explored with the hospital pharmacies of the University Hospital of Angers and Robert Debré Hospital in Paris.

Results: The study identified three key prognostic factors for PNPO deficiency: prematurity, the effectiveness of vitamin therapy, and early symptom onset. PLP was effective in 58% of PNPO deficiency cases, while 42% responded to PN. Cases of hepatic toxicity linked to PLP, including two instances of early cirrhosis, were reported, though these effects appeared after several months of treatment. The survey indicated that 90% of pediatricians supported using PLP as a first-line treatment for neonatal epileptic encephalopathies.

Conclusion: The study proposes two new treatment protocols: one recommends using PLP first-line for specific patients, particularly premature infants, and the other suggests simultaneously administering PN and PLP from the start. This protocol change could potentially be adopted nationwide in the future, with the development of a more reliable galenic formulation.

Keywords : Refractory seizures, preterm, neonate, pyridoxal phosphate, pyridoxin

