

UNIVERSITE D'ANGERS

FACULTE DE MEDECINE

Année 2015

N°.....

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Qualification en : PEDIATRIE

Par

Marc GIBAUD

Né le 15/08/1985 à Rennes

Présentée et soutenue publiquement le : 08 avril 2015

**Epilepsie pyridoxino-sensible par déficit
en antiquitine : étude de 21 cas français**

Président : Madame le Professeur NGUYEN Sylvie

Directeur : Madame le Docteur BARTH Magalie

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE D'ANGERS

Doyen

Pr. RICHARD

Vice doyen recherche

Pr. PROCACCIO

Vice doyen pédagogie

Pr. COUTANT

Doyens Honoraire : Pr. EMILE, Pr. REBEL, Pr. RENIER, Pr. SAINT-ANDRÉ

Professeur Émérite : Pr. Gilles GUY, Pr. Jean-Pierre ARNAUD

Professeurs Honoraires : Pr. ACHARD, Pr. ALLAIN, Pr. ALQUIER, Pr. BASLÉ, Pr. BOASSON, Pr. BOYER, Pr. BREGEON, Pr. CARBONNELLE, Pr. CARON-POITREAU, Pr. M. CAVELLAT, Pr. COUPRIS, Pr. DAUVER, Pr. DELHUMEAU, Pr. DENIS, Pr. DUBIN, Pr. EMILE, Pr. FOURNIÉ, Pr. FRANÇOIS, Pr. FRESSINAUD, Pr. GESLIN, Pr. GROSIEUX, Pr. GUY, Pr. HUREZ, Pr. JALLET, Pr. LARGET-PIET, Pr. LARRA, Pr. LE JEUNE, Pr. LIMAL, Pr. MARCAIS, Pr. PARÉ, Pr. PENNEAU, Pr. PENNEAU-FONTBONNE, Pr. PIDHORZ, Pr. POUPLARD, Pr. RACINEUX, Pr. REBEL, Pr. RENIER, Pr. RONCERAY, Pr. SIMARD, Pr. SORET, Pr. TADEI, Pr. TRUELLE, Pr. TUCHAIS, Pr. VERRET, Pr. WARTEL

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	Physiologie
ASFAR Pierre	Réanimation médicale
AUBÉ Christophe	Radiologie et imagerie médicale
AUDRAN Maurice	Rhumatologie
AZZOUI Abdel-Rahmène	Urologie
BARON Céline	Médecine générale
BARTHELAIX Annick	Biologie cellulaire
BATAILLE François-Régis	Hématologie ; Transfusion
BAUFRETON Christophe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BEAUCHET Olivier	Médecine interne, gériatrie et biologie du vieillissement
BEYDON Laurent	Anesthésiologie-réanimation
BIZOT Pascal	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BONNEAU Dominique	Génétique
BOUCHARA Jean-Philippe	Parasitologie et mycologie
CALÈS Paul	Gastroentérologie ; hépatologie
CAMPONE Mario	Cancérologie ; radiothérapie
CAROLI-BOSC François-Xavier	Gastroentérologie ; hépatologie
CHABASSE Dominique	Parasitologie et mycologie
CHAPPARD Daniel	Cytologie et histologie
COUTANT Régis	Pédiatrie
COUTURIER Olivier	Biophysique et Médecine nucléaire
DARSONVAL Vincent	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
de BRUX Jean-Louis	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
DESCAMPS Philippe	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
DIQUET Bertrand	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique
DUVERGER Philippe	Pédopsychiatrie
ENON Bernard	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
FANELLO Serge	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
FOURNIER Henri-Dominique	Anatomie
FURBER Alain	Cardiologie
GAGNADOUX Frédéric	Pneumologie
GARNIER François	Médecine générale
GARRÉ Jean-Bernard	Psychiatrie d'adultes

GINIÈS Jean-Louis	Pédiatrie
GOHIER Bénédicte	Psychiatrie
GRANRY Jean-Claude	Anesthésiologie-réanimation
GUARDIOLA Philippe	Hématologie ; transfusion
HAMY Antoine	Chirurgie générale
HUEZ Jean-François	Médecine générale
HUNAULT-BERGER Mathilde	Hématologie ; transfusion
IFRAH Norbert	Hématologie ; transfusion
JEANNIN Pascale	Immunologie
JOLY-GUILLOU Marie-Laure	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LACCOURREYE Laurent	Oto-rhino-laryngologie
LASOCKI Sigismond	Anesthésiologie-réanimation
LAUMONIER Frédéric	Chirurgie infantile
LE JEUNE Jean-Jacques	Biophysique et médecine nucléaire
LEFTHÉRIOTIS Georges	Physiologie
LEGRAND Erick	Rhumatologie
LEROLLE Nicolas	Réanimation médicale
LERMITE Emilie	Chirurgie générale
LUNEL-FABIANI Françoise	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MALTHIÉRY Yves	Biochimie et biologie moléculaire
MARTIN Ludovic	Dermato-vénérérologie
MENEI Philippe	Neurochirurgie
MERCAT Alain	Réanimation médicale
MERCIER Philippe	Anatomie
NGUYEN Sylvie	Pédiatrie
PICHARD Eric	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
PICQUET Jean	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
PODEVIN Guillaume	Chirurgie infantile
PROCACCIO Vincent	Génétique
PRUNIER Fabrice	Cardiologie
REYNIER Pascal	Biochimie et biologie moléculaire
RICHARD Isabelle	Médecine physique et de réadaptation
RODIEN Patrice	Endocrinologie et maladies métaboliques
ROHMER Vincent	Endocrinologie et maladies métaboliques
ROQUELAURE Yves	Médecine et santé au travail
ROUGÉ-MAILLART Clotilde	Médecine légale et droit de la santé
ROUSSEAU Audrey	Anatomie et cytologie pathologiques
ROUSSELET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
ROY Pierre-Marie	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
SAINT-ANDRÉ Jean-Paul	Anatomie et cytologie pathologiques
SENTILHES Loïc	Gynécologie-obstétrique
SUBRA Jean-François	Néphrologie
URBAN Thierry	Pneumologie
VERNY Christophe	Neurologie
WILLOTEAUX Serge	Radiologie et imagerie médicale
ZANDECKI Marc	Hématologie ; transfusion

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ANNAIX Claude

Biophysique et médecine nucléaire

ANNWEILER Cédric	Médecine interne, gériatrie et biologie du vieillissement
AUGUSTO Jean-François	Néphrologie
BEAUVILLAIN Céline	Immunologie
BELIZNA Cristina	Médecine interne, gériatrie et biologie du vieillissement
BLANCHET Odile	Hématologie ; transfusion
BOURSIER Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BOUTON Céline	Médecine générale
CAILLIEZ Éric	Médecine générale
CAPITAIN Olivier	Cancérologie ; radiothérapie
CASSEREAU Julien	Neurologie
CHEVAILLER Alain	Immunologie
CHEVALIER Sylvie	Biologie cellulaire
CONNAN Laurent	Médecine générale
CRONIER Patrick	Anatomie
CUSTAUD Marc-Antoine	Physiologie
de CASABIANCA Catherine	Médecine générale
DUCANCELLA Alexandra	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
DUCLUZEAU Pierre-Henri	Nutrition
FORTRAT Jacques-Olivier	Physiologie
GOHIER Bénédicte	Psychiatrie d'adultes
GUARDIOLA Philippe	Hématologie ; Transfusion
HINDRE François	Biophysique et médecine nucléaire
JEANGUILLAUME Christian	Biophysique et médecine nucléaire
JOUSSET-THULLIER Nathalie	Médecine légale et droit de la santé
KEMPF Marie	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
LACOEUILLE Franck	Biophysique et médecine nucléaire
LEMITTE Emilie	Chirurgie Générale
LETOURNEL Franck	Biologie cellulaire
LOISEAU-MAINOT Dominique	Biochimie et biologie moléculaire
MARCHAND-LIBOUBAN Hélène	Biologie cellulaire
MAY-PANLOUP Pascale	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
MESLIER Nicole	Physiologie
MOUILLIE Jean-Marc	Philosophie
PAPON Xavier	Anatomie
PASCO-PAPON Anne	Radiologie et Imagerie médicale
PELLIER Isabelle	Pédiatrie
PENCHAUD Anne-Laurence	Sociologie
PIHET Marc	Parasitologie et mycologie
PRUNIER Delphine	Biochimie et biologie moléculaire
PUISSANT Hugues	Génétique
ROUSSEAU Audrey	Anatomie et cytologie pathologiques
SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
SIMARD Gilles	Biochimie et biologie moléculaire
TANGUY-SCHMIDT Aline	Hématologie ; transfusion
TURCANT Alain	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique

COMPOSITION DU JURY

Président du jury :

Madame le Professeur NGUYEN Sylvie

Directeur de thèse :

Madame le Docteur BARTH Magalie

Membres du jury :

Madame le Docteur GASCOIN Géraldine

Madame le Professeur NABBOUT Nima

Monsieur le Docteur SIMARD Gilles

Table des matières

Résumé	8
Abstract	9
Remerciements	10
Abréviations	11
I. Introduction	12
1. Généralités.....	12
2. But de l'étude	13
II. Etat de l'art	14
1. Métabolisme de la vitamine B6.....	14
2. Apports naturels	14
3. Métabolisme biochimique	15
4. Epilepsie et vitamine B6	16
5. Hyperprolinémie de type 2	16
6. Déficit en PNPO.....	17
7. Déficit en antiquitine	18
8. Physiopathologie	19
9. Hétérogénéité clinique.....	20
10. Marqueurs biologiques	21
11. Evolution sous traitement	23
12. Anomalies du développement	23
13. Aspect EEG	24
14. Imagerie	28
15. Génétique	28
16. Traitement par pyridoxine	29
17. Introduction de la pyridoxine	29
18. Traitement au long cours	29
19. Traitement durant la grossesse	30
20. Traitement par phosphate de pyridoxal	30
21. Régime pauvre en lysine.....	30
22. Supplémentation en arginine	31
23. Acide folinique	31
III. Méthodologie	33
1. Critère de recrutement	33
2. Recueil des données	33
IV. Résultats	34
1. Cas typiques/atypiques	43
2. Développement cognitif	43
3. Traitement par pyridoxine.....	43
4. Type de crise	44
5. Aspect EEG	44
6. Imagerie cérébrale	44
7. Manifestations cliniques précédant les crises.....	45
8. Corrélation génotype-phénotype	45
9. Déroulement de la grossesse et de la naissance	45

10. Sensibilité aux antiépileptiques	46
11. Marqueurs biologiques	46
12. Diagnostic différentiel	47
V. Discussion	48
1. Généralités.....	48
2. Complexité du diagnostic.....	49
3. Diagnostic.....	50
4. Traitements.....	51
5. Distribution des cas cliniques.....	51
6. Limites de l'étude.....	51
7. Perspectives	52
VI. Conclusion.....	54
VII. Bibliographie	55
VIII. Annexes	60
1. Cas cliniques :	60
Cas 1 : Floriane	60
Cas 2 : Céline	61
Cas 3 : Clarisse	61
Cas 4 : Doha	63
Cas 5 : Lucie.....	63
Cas 6 : Louane	64
Cas 7 : Arthur	66
Cas 8 : Oscar	67
Cas 9 : Karine	68
Cas 10 : Thaïs	68
Cas 11 : Loris	69
Cas 12 : Bamby	71
Cas 13 : Yanis	72
Cas 14 : Rita	73
Cas 15 : Naila	74
Cas 16 : Matthieu	75
Cas 17 : Angela	76
Cas 18 : Mubashir	77
Cas 19 : Laure	78
Cas 20 : Pauline.....	80
Cas 21 : Maxence	81

Résumé

L'épilepsie pyridoxino-sensible liée au déficit en antiquitine est une forme d'épilepsie rare d'origine génétique. Cette pathologie est liée à une anomalie dans la voie de dégradation de la lysine qui provoque une consommation anormale de pyridoxine, responsable d'un déséquilibre de la balance glutamate/gamma aminobutyrique. Dans les formes classiques, les crises convulsives apparaissent en période néonatale, sont résistantes aux traitements anti-épileptiques et s'arrêtent lors de l'administration de fortes doses de pyridoxine, permettant un arrêt des traitements anticonvulsivants.

Cette étude a recensé 21 cas multicentriques en France de cette pathologie. Les données recueillies concernaient le mode de découverte, l'âge d'apparition et le type des convulsions, le traitement, le devenir des patients, l'EEG, l'imagerie et la génétique.

La présentation est dans la majorité des cas non typique, c'est-à-dire que les crises débutent au-delà de 1 mois, ou avec une sensibilité à la pyridoxine partielle, imposant la poursuite d'un traitement anticonvulsivant. Les convulsions sont généralement polymorphes, c'est-à-dire qu'il existe plusieurs types de crises chez un même patient. Lors du suivi, la majorité des enfants développe un retard des acquisitions plus ou moins sévère. Enfin, la précocité de l'introduction de la pyridoxine semble avoir un effet sur le devenir cognitif. Il n'existe pas de corrélation génotype-phénotype. Le dosage du 5 amino adipique semi aldéhyde (α -AASA) a une excellente sensibilité et spécificité dans cette série.

Le diagnostic de l'épilepsie pyridoxino-sensible liée au déficit en antiquitine est généralement difficile, notamment en cas de forme atypique, imposant de doser le α -AASA largement chez les enfants de moins de 1 an présentant des convulsions pharmaco-résistantes pour lesquels il n'existe pas de cause certaine. Ceci pourrait permettre de diagnostiquer cette pathologie de façon plus précoce et d'améliorer son pronostic.

Abstract

Pyridoxine-dependent epilepsy due to antiquitin deficiency is a rare form of epilepsy of genetic origin. This disease is due to an abnormality in the lysine degradation pathway, causing abnormal pyridoxine consumption, responsible of a glutamate/γ-aminobutyric imbalance. In its usual presentation, seizures appear during the neonatal period, they are drug-resistant and stop when important doses of pyridoxine are administered, allowing stopping anti-seizure medications.

This study covers 21 multicenter cases of this pathology in France. Collected data were about diagnoses, age at the first seizures and type of seizures, treatment, patients' outcome, EEG, medical imaging and genetic.

In the majority of cases, presentation is atypical: seizures start after neonatal period, or with partial pyridoxine sensitivity, requiring continuing anti-seizure medications. Seizures are generally polymorphic: patients experience several types of seizures. Patients' follow-up shows a more or less severe developmental delay. Finally, early pyridoxine administration seems to have an effect on the cognitive outcome. There is no genotype-phenotype correlation. Measurement of α -Amino adipic semialdehyde (α -AASA) shows excellent sensitivity and specificity in this series.

It is generally difficult to diagnose this epilepsy, especially in front of atypical presentations. It is necessary to measure α -AASA in patients aged below one, presenting drug-resistant seizures of uncertain or unknown cause. This could enable an earlier diagnosis of this pathology and improve patients' outcome.

Remerciements

Merci au Dr Magalie Barth et au Pr Sylvie Nguyen de m'avoir proposé ce sujet passionnant et pour leurs remarques et corrections.

Merci au Prs Nabbout et Nguyen et aux Drs Gascoin et Simard d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Merci aux Docteurs Barthez du CHU de Tours, Caubel du CH de Lorient, Chouchane du CHU de Dijon, Douummar du CHU de Troussseau, Kossorotoff du CHU Necker, Kuster du CHU de Nantes, Lamblin du CHU de Lille, Lefranc du CHU de Brest, Maurez du CHU du Kremlin Bicêtre, Nabbout du CHU Necker, Roubertie du CHU de Montpellier, Schiff du CHU Robert Debré de m'avoir permis d'accéder aux dossiers de leurs patients.

Merci à ma famille, à mes amis, à Elsa et à la petite Clémence de leurs encouragements.

Abréviations

- AA : air ambiant
AASA : alpha aminoacidic acid semialdehyde
APGAR : score d'Apgar cotant l'adaptation à la vie extra-utérine
AVS : auxiliaire de vie scolaire
BH : bilan hépatique
CAA : chromatographie des acides aminés
CAMSP : centre d'action médico-sociale précoce
CAO : chromatographies des acides organiques
CGTC : crise tonico clonique généralisée
CRP : protéine C réactive
EDM : état de mal convulsif
EEG : électroencéphalogramme
EMG : électromyogramme
ERP : potentiel précoce de réception
IBI : intervalle inter bouffées
IR : intra-rectal
IRM : imagerie par résonnance magnétique
IV : intra-veineux
LCR : liquide céphalo rachidien
PC : périmètre crânien
PEV : potentiel évoqué visuel
PL : ponction lombaire
PN : poids de naissance
PNPO : pyridoxal 5' phosphate oxydase
SpO2 : saturation en oxygène
TDM : tomodensitométrie
TEP : tomographie par émission de positon
TN : taille de naissance
TOC : trouble obsessionnel compulsif

I. Introduction

1. Généralités

Les crises convulsives sont relativement fréquentes en période néonatale. Leur fréquence est évaluée à 1,8 à 2,8 pour 1000 naissances. Les manifestations cliniques sont assez variées : on retrouve des myoclonies, des crises toniques, tonico-cloniques généralisées ou partielles mais parfois aussi des manifestations beaucoup plus pauvres : apnée isolée, accès de changement de coloration, manifestation tonique brève et peu fréquente, symptôme digestif...

Le diagnostic différentiel avec les tremblements, les trémulations, les sursauts mais aussi les malaises d'origine non épileptique peut en outre poser des difficultés¹.

Les étiologies sont dominées par les anoxio-ischémies (54%), viennent ensuite les origines métaboliques et hydro-électrolytiques (10,9%), les hémorragies intra-cérébrales (9%), les thromboses artérielles et veineuses (7,2%), les origines infectieuses (6,3%), les erreurs innées du métabolisme (2,3%), les épilepsies génétiques (0,5%), toxiques (0,5%), les idiopathiques ou inconnues (2,3%).²

Parmi les erreurs innées du métabolisme, l'épilepsie pyridoxino-sensible liée au déficit en antiquitine est une forme d'épilepsie rare, dont l'incidence est environ 1/400000. Elle a été décrite pour la première fois en 1954 chez un enfant qui présentait une épilepsie pharmaco-résistante qui a cessé après traitement par pyridoxine (vitamine B6) à dose pharmacologique, c'est-à-dire des doses environ 200 fois supérieures aux apports alimentaires normaux³.

Il s'agit d'une épilepsie d'origine génétique, de transmission autosomique récessive.

Dans sa forme classique, le diagnostic peut être fortement suspecté devant l'apparition de convulsions dans les jours suivant la naissance, pharmaco-résistantes. L'épilepsie est contrôlée pour l'administration de B6 à dose pharmacologique, permettant un arrêt des traitements anti-convulsivants.

L'épilepsie réapparaît à l'arrêt de la B6, puis régresse à sa réintroduction.

Ces 2 derniers critères cliniques sont de moins en moins utilisés depuis l'apparition du diagnostic biochimique et moléculaire.

La compréhension des mécanismes qui sous-tendent cette pathologie a beaucoup progressé depuis une quinzaine d'années.

Par ailleurs à côté des formes classiques d'épilepsie pyridoxino-sensible, de nombreuses publications ont montré qu'il existe des formes atypiques, débutant plus tardivement,

partiellement améliorées par la B6, qui ne remplissent pas complètement les critères cliniques classiques mais confirmées par la biologie et le diagnostic génétique.

2. But de l'étude

Le but de cette étude est de décrire une cohorte française des cas d'épilepsie pyridoxino-dépendante par déficit en antiquitine, en s'intéressant à la présentation clinique initiale avant traitement de patients atteints d'épilepsie pyridoxino-dépendante, la réponse à la pyridoxine, la récidive des crises sous traitement, la nécessité d'un traitement antiépileptique adjvant, le devenir cognitif, les marqueurs biologiques, l'imagerie, l'EEG et la génétique.

Cette démarche vise à mieux connaître cette population hétérogène, afin d'améliorer le diagnostic, de façon plus précoce, de prévoir la réponse aux traitements et de mieux connaître son pronostic sur les plans épileptiques et cognitifs.

II. Etat de l'art

Dans une première partie, je décrirai le métabolisme de la vitamine B6 et ses apports alimentaires, puis le lien qui existe entre vitamine B6 et épilepsie.

Ensuite, je décrirai les différentes formes d'épilepsies B6-dépendantes parmi lesquelles le déficit en antiquitine.

Enfin, je décrirai les différents aspects cliniques, paracliniques de cette pathologie, les moyens de la traiter et de la diagnostiquer.

1. Métabolisme de la vitamine B6

La vitamine B6 est une vitamine hydrosoluble. Le terme vitamine B6 regroupe en réalité 6 entités chimiques distinctes : la pyridoxine, la pyridoxamine, le pyridoxal, et leurs esters phosphorylés en 5', respectivement la pyridoxine phosphate, la pyridoxamine phosphate et le pyridoxal phosphate. Seul ce dernier a la possibilité d'être cofacteur d'une enzyme (figure 1). Le phosphate de pyridoxal est le cofacteur enzymatique de plus de 140 réactions. Il est notamment impliqué dans le métabolisme des acides aminés (transamination, désamination, décarboxylation), et dans l'hydrolyse du glycogène en glucose ⁴. Il est en outre un élément indispensable à la transformation du glutamate en GABA par la glutamate-déshydrogénase 2.

2. Apports naturels

Les besoins habituellement recommandés en vitamine B6 pour une personne en bonne santé sont de 2 mg par jour chez un adulte et 0.5 mg chez un enfant. Elle provient exclusivement de l'alimentation. Elle est présente en quantité importante dans la viande, le foie, les légumes, notamment les choux, les céréales, certains fruits comme la banane. Lorsque la vitamine B6 est d'origine animale, il s'agit principalement d'une forme phosphorylée, et si elle est d'origine végétale, d'une forme non phosphorylée.

La vitamine B6 peut également être glycosylée ⁵. Cette forme de la vitamine B6 se trouve en quantité variable dans l'alimentation d'origine végétale. Le tableau 1 montre la quantité moyenne de vitamine B6 par 100 g d'aliment.

Aliment	Vitamine B6 (mg/100g)	Aliment	Vitamine B6 (mg/100g)
Produits laitiers		Légumes	
Lait	0.04	Asperges	0.15
Yaourt	0.05	Haricots secs	0.08-0.018
Fromages	0.04-0.08	Brocoli	0.17
Viandes		Choux de Bruxelles	0.18
Bœuf	0.33	Choux	0.16
Poulet	0.33-0.68	Carottes	0.15
Agneau	0.28	Chou-fleur	0.21
Porc	0.35	Céleri	0.06
Jambon	0.32	Oignons	0.13
Foie de veau	0.84	Pois	0.16
Poissons – fruits de mer		Pommes de terre	0.25
Hareng	0.37	Epinards	0.28
Haddock	0.18	Fruits	
Thon	0.43	Pommes	0.03
Huitres	0.05	Pamplemousse	0.03
Crevettes	0.10	Oranges	0.06
Céréales		Pêches	0.02
Mais	0.2	Fraises	0.06
Riz complet	0.55	Tomates	0.1
Riz blanc	0.17	Divers	
Blé	0.29	Oeuf	0.19
Cacahouètes	0.4	Colostrum humain	0.001-0.002
Noix de pécan	0.18	Lait maternel	0.01-0.025
Noix	0.73		

Tableau 1 : quantité de pyridoxine en mg/100 g pour différents aliments.

Source : Foundation ILSI-N. Present Knowledge in Nutrition. 7th edition. Ziegler EE, Filer JLJ, éditeurs. Washington, D.C: Nutrition Foundation; 1996. p.175⁶

3. Métabolisme biochimique

Une fois dans le tube digestif, les formes phosphorylées de vitamine B6 sont déphosphorylées par les phosphatases alcalines intestinales. Les formes déphosphorylées sont ensuite absorbées de façon passive par un transporteur.

Dans le foie, la pyridoxine et la pyridoxamine sont oxydées en pyridoxal, qui est ensuite phosphorylé par la pyridoxal kinase. Le phosphate de pyridoxal est relargué dans la circulation sanguine, et transporté par l'albumine.

Seules les formes non phosphorylées peuvent passer la barrière hémato-encéphalique. Le phosphate de pyridoxal est transformé en pyridoxal par une phosphatase alcaline, puis passe la barrière par un transport actif. Une fois dans le système nerveux central, le pyridoxal est à nouveau transformé en phosphate de pyridoxal par la pyridoxine kinase.⁷

4. Epilepsie et vitamine B6

Les crises convulsives font partie des manifestations classiques du déficit sévère en vitamine B6.

Ce lien avait notamment été mis en évidence dans une observation intéressante de 1954⁸, qui rapportait le cas de 4 nourrissons âgés de 2 à 4 mois qui présentaient une irritabilité et des convulsions, chez qui l'évolution avait été spontanément favorable. Ce tableau était en fait secondaire à un régime alimentaire sévèrement déficitaire en vitamine B6, par anomalie de fabrication du lait artificiel.

La vitamine B6 est utilisée depuis de nombreuses années pour traiter différents types d'épilepsie, avec des résultats variables. Elle fait notamment partie des traitements non anti-épileptiques utilisés dans le syndrome de West, notamment au Japon.^{9 10}. Ce traitement permet des résultats satisfaisants, notamment sur les syndromes de West cryptogéniques. Il peut également avoir un effet sur des syndromes de West symptomatiques, mais ne sera pas efficace sur les épilepsies focales ou de Lennox-Gastaut qui peuvent apparaître à un âge plus tardif¹¹.

La vitamine B6 fait également partie de la prophylaxie habituelle du sevrage alcoolique, associée aux benzodiazépines, permettant de prévenir les convulsions et les manifestations neuropsychiques. Le mécanisme physiopathologique serait un déséquilibre de la balance glutamate-GABA (excès de glutamate associé à une carence en GABA chez l'éthylique chronique)¹². Le but du traitement par vitamine B6 serait de prévenir la carence intracérébrale en vitamine B6 et de rééquilibrer la balance glutamate-GABA.

La vitamine B6 est impliquée dans 3 formes d'épilepsie d'origine génétiques que nous verrons successivement :

- Hyperprolinémie de type 2
- Déficit en pyridoxal 5' phosphate oxydase (PNPO)
- Déficit en antiquitine

5. Hyperprolinémie de type 2

L'hyperprolinémie de type 2 est erreur innée du métabolisme liée au déficit en Δ 1-pyrroline-5-carboxylate déshydrogénase (OMIM 606811). La présentation clinique est un retard mental plus ou moins sévère parfois associé à une épilepsie.¹³

Il a été décrit que cette épilepsie pouvait être sensible à la pyridoxine. Cette sensibilité est expliquée par une consommation du phosphate de pyridoxal par l'acide pyrroline-5-carboxylique qui s'accumule dans cette pathologie¹⁴.

6. Déficit en PNPO

Le déficit en pyridoxal 5' phosphate oxydase (PNPO) est la deuxième forme d'épilepsie B6 dépendante. Le gène PNPO (OMIM 603287) est situé sur le chromosome 17q21.2. Il comprend 7 exons, fait environ 7.5 kb et code pour une protéine de 261 acides aminés. Cette enzyme permet la transformation de la pyridoxamine-phosphate et de la pyridoxine-phosphate en phosphate de pyridoxal, qui est la forme biologiquement active de la vitamine B6 (figure 1). Son implication dans cette forme d'épilepsie a été démontrée en 2005, en rapportant 5 cas de nouveau-nés mutés avec des caractéristiques cliniques proches¹⁵. Dans cette publication, les enfants avaient comme caractéristiques communes une naissance prématurée (29 à 35 SA) dans tous les cas, une consanguinité dans 3 cas sur 5, une mauvaise adaptation à la vie extra-utérine dans 4 cas sur 5, une hyperlactacidémie chez tous avec une acidose pour 4 sur 5, un début des crises très précoce >12h chez tous et un tracé suppression-burst pour 5/5. La sensibilité à la pyridoxine est incomplète¹⁶ ou nulle, mais les crises cèdent à l'administration de phosphate de pyridoxal.

Il a été montré que le phosphate de pyridoxal est plus efficace que la pyridoxine dans le traitement de l'épilepsie, particulièrement concernant le traitement des spasmes infantiles¹⁷, suggérant l'implication du gène PNPO dans des épilepsies sortant du cadre des épilepsies néonatales.

Une étude récente publiée par Mills en 2014¹⁸ qui rapporte 15 nouveaux cas confirme que le spectre clinique des déficits en PNPO est plus large que ce qui avait été décrit en 2005. La prématurité n'est présente que dans 46 % des cas, les crises débutent au-delà de 28 jours chez 14 %, et enfin l'EEG retrouve un aspect suppression-burst dans 55%. Ce gène est également impliqué dans de rares cas de spasmes infantiles¹⁹.

Le critère classique d'inefficacité de la pyridoxine n'est pas non plus un critère fiable, puisque une étude²⁰ montre que le gène PNPO est muté chez près d'un tiers des enfants ayant présenté des convulsions néonatales traitées de façon efficace par pyridoxine pour lequel le dosage du 5 AASA ou le gène de l'antiquitine était normal.

7. Déficit en antiquitine

Cette épilepsie résulte là encore de la carence intra-cérébrale en phosphate de pyridoxal, qui est un co-facteur indispensable à la transformation du glutamate intra-cérébral en GABA, par la GAD2, avec un déséquilibre de la balance glutamate/GABA.

Cette carence en phosphate de pyridoxal est expliquée par une consommation de ce cofacteur par un métabolite intermédiaire de la dégradation de la lysine, qui s'accumule en cas de déficit enzymatique de l'antiquitine (figure 1).

Le début des convulsions est habituellement néonatal (< 1 mois), voire anténatal ²¹, mais le début peut également être plus tardif, dans la première année de vie. Ces crises sont majoritairement généralisées cloniques, myocloniques, toniques, à type de spasmes, mais parfois aussi partielles et évoluent rapidement vers l'état de mal résistant aux traitements. Il existe parfois une relative pharmaco-sensibilité, qui est transitoire. Une des caractéristiques de cette épilepsie est l'association de plusieurs types de crises (myocloniques, spasmes, tonico-cloniques, partielles ou généralisées...).

En dehors des crises, il existe généralement une encéphalopathie néonatale qui se manifeste par une irritabilité, une hyperexcitabilité, des trémulations quasi-permanentes, des troubles végétatifs (troubles respiratoires, distension abdominale, vomissements). Dans 1/3 des cas, il existe une notion d'anoxio-ischémie néonatale avec un risque d'erreur diagnostique concernant l'origine de l'épilepsie ²².

Sur des critères uniquement cliniques, on va pouvoir distinguer ²³ :

Cas certain : remplit tous les critères diagnostic, c'est à dire épilepsie néonatale, d'emblée pharmaco-résistante. Les convulsions s'arrêtent à l'introduction de la pyridoxine et réapparaissent à son arrêt.

Cas possible : sensibilité à la pyridoxine, mais test arrêt et réintroduction de la pyridoxine non réalisé, ou bien sensibilité à la pyridoxine, mais nécessitant la poursuite de traitement anticonvulsivant.

La sensibilité à la pyridoxine pourra être affirmée en cas d'arrêt des crises suite à l'introduction de la pyridoxine :

Test diagnostique : introduction de pyridoxine intra-veineuse (IV) 100 mg (ou 30 mg/kg) sous monitorage EEG en cas d'état de mal néonatal. Dans les formes classiques, on assiste à un arrêt des crises et à une diminution des anomalies à l'EEG.

Ce test diagnostique peut être responsable de malaise sévère avec apnée, avec aspect d'aplatissement transitoire de l'EEG imposant sa réalisation sous surveillance scopée en milieu spécialisé. Ce test peut toutefois être mis en défaut et ne permet pas de confirmer ni d'éliminer le diagnostic d'épilepsie pyridoxine dépendante²⁴.

Pour cette pathologie, je détaillerai les mécanismes physiopathologiques, la présentation clinique des formes typiques et atypiques, l'aspect EEG, l'imagerie et les marqueurs biologiques.

8. Physiopathologie

Le phosphate de pyridoxal est inactivé par formation d'une base de schiff par la Δ 1-piperideine 6-carboxylate. (P6C) qui est en équilibre avec la L alpha aminoacidic acid semialdéhyde (5 AASA). Le déficit en antiquitine provoque également l'accumulation en acide pipécolique. Ces deux derniers composés sont utilisés comme marqueurs du déficit en antiquitine²⁵. La figure 1 présente le métabolisme de la vitamine B6 et sa relation avec le métabolisme de la lysine expliquant les épilepsies B6-dépendantes.

Le 5 AASA est dégradé par la L alpha aminoacidic acid semialdéhyde déshydrogénase, aussi appelée antiquitine, codée par le gène ALDH7A1, qui est défaillante dans ce type d'épilepsie. L'administration de pyridoxine permet de corriger la carence intra-cérébrale en phosphate de pyridoxal par l'intermédiaire de la PNPO.

Ce traitement ne permet en revanche pas d'éliminer les métabolites intermédiaires qui sont probablement toxiques et responsables du déficit cognitif constaté malgré un traitement précoce et un bon contrôle de l'épilepsie. En effet, l'acide pipécolique est un modulateur du GABA et pourrait également avoir un rôle dans l'épilepsie²⁶. Un régime pauvre en lysine pourrait alors limiter l'accumulation de ces métabolites.

L'antiquitine est également impliquée dans d'autres voies métaboliques. Elle catalyse en particulier la transformation de la betaine-aldéhyde en bétaine, qui est un donneur de radicaux méthyl important. Elle protège également du stress osmotique cellulaire et du métabolisme oxydatif en métabolisant des radicaux aldéhydes issus de la peroxydation lipidique²⁷. L'implication clinique de ces autres voies métaboliques de l'antiquitine n'est pas connue. L'expression du gène ALDH7A1 étant ubiquitaire, il est possible que les manifestations cliniques dépassent le cadre des épilepsies pyridoxino-sensibles. De façon curieuse, il a par exemple été montré que ce gène était impliqué dans l'ostéoporose chez des patients chinois qui ne souffraient aucunement d'épilepsie pyridoxino-dépendante²⁸.

Dans le tissu cérébral sain, chez la souris et chez l'homme l'antiquine est exprimée dans les cellules gliales et non pas dans les neurones.²⁹

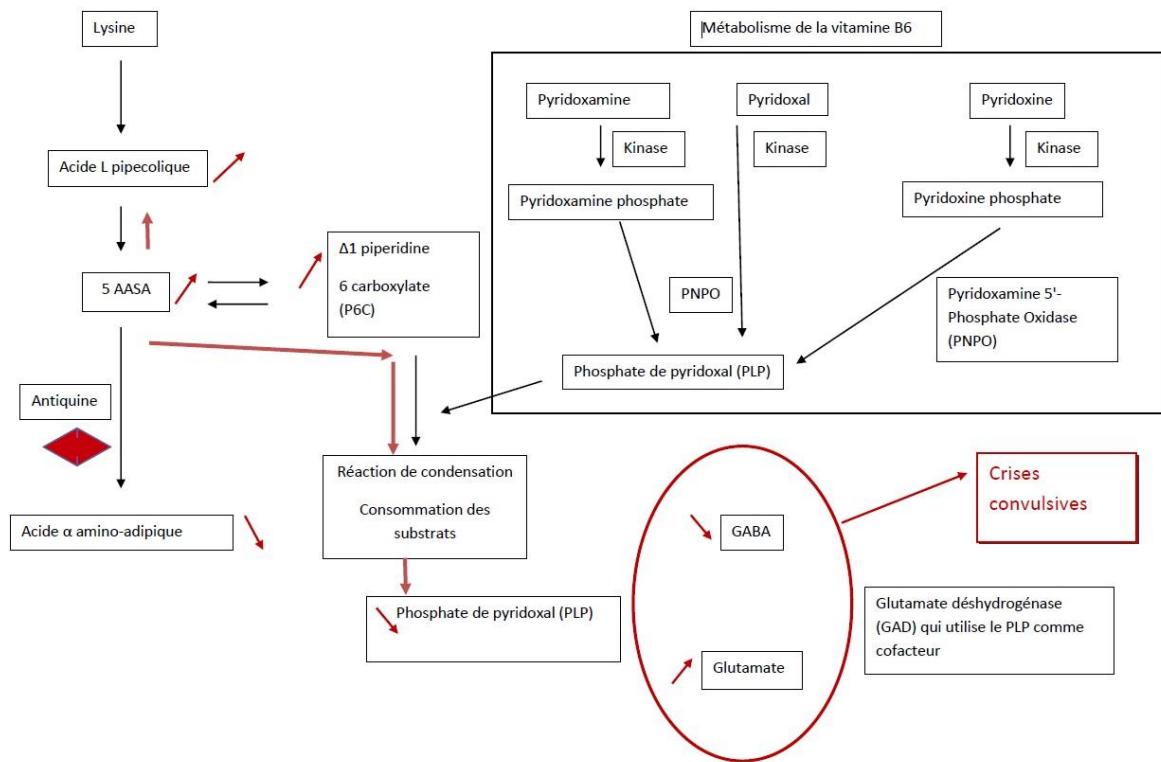


Figure 1 : schéma représentant le métabolisme de la vitamine B6 et sa relation avec le métabolisme de la lysine expliquant les épilepsies B6-dépendantes

9. Hétérogénéité clinique

Selon les données cliniques, on peut distinguer les formes cliniques typiques et formes atypiques.

Forme typique (critères de Baxter) :

- début des crises néonatal : < 1 mois,
- d'emblée pharmaco-résistantes,
- qui s'arrêtent rapidement à l'introduction de pyridoxine
- sans récidive de crises lorsque le traitement par pyridoxine est poursuivi
- permettant l'arrêt des traitements anti-épileptiques.

Une pharmaco-sensibilité partielle est toutefois possible. Elle n'était d'ailleurs pas notée comme un critère d'atypie dans l'analyse de la cohorte nord-américaine, publiée par Basura en 2008²³.

Formes atypiques : début des crises parfois plus tardif, sensibilité partielle aux antiépileptiques, disparition incomplète des crises sous traitement par pyridoxine à dose efficace, ou récurrence des crises sous traitement, nécessitant un traitement antiépileptique adjvant.

La forme typique, qui remplit tous les critères de diagnostic clinique représente moins de 50 % des cas. En effet, elle représente 38 % des cas de la série nord-américaine publiée en 2008 par Basura ²³, et 42 % des 33 cas de l'étude de 2001 de Baxter ²².

Il est possible de distinguer 3 formes cliniques en fonction de la réponse à la B6 et du devenir clinique ³⁰ :

- Contrôle complet de l'épilepsie par la pyridoxine et devenir cognitif normal
- Contrôle complet de l'épilepsie par la pyridoxine mais devenir cognitif anormal
- Epilepsie non contrôlée par la pyridoxine seule +/- devenir cognitif anormal

Il existe donc une majorité de cas non typiques, qui impose la réalisation d'examens complémentaires, en particulier biologiques pour le diagnostic.

Ceci implique également que ce diagnostic doit être évoqué au-delà de la période néo-natale, jusqu'à 1 an, en cas de crises convulsives répétées (partielles, généralisées, myoclonies, spasmes) nécessitant l'usage d'au moins deux anti-épileptiques, même lorsqu'il existe une explication probable. En effet, le déficit en antiquitine peut s'accompagner d'anomalies cérébrales également épileptogènes, comme des hétérotopies. On comprend que dans ces cas, la B6-sensibilité sera plus volontiers partielle.

10. Marqueurs biologiques

Comme je l'ai montré dans la partie Physiopathologie, il existe une accumulation de plusieurs substances dans le déficit en antiquitine, dont l'acide pipecolique et le 5 AASA, qui peuvent être dosés dans le plasma, les urines et le LCR.

5 AASA : une élévation du 5AASA urinaire est pathognomonique du déficit en antiquitine. Les valeurs normales varient en fonction de l'âge ⁴ : tableau 2

Age	Valeur normale 5AASA (mmol/mol de créatinine urinaire)
0 – 0.5 ans	0 – 2
0.5 – 1 an	0 – 1
> 1 an	0 – 0.5

Tableau 2 : Normes du dosage du 5 AASA en fonction de l'âge dans les urines.

Ces normes varient toutefois d'un laboratoire à un autre. Dans le laboratoire du Pr Salomons à Amsterdam, où sont réalisés les dosages du 5 AASA en Europe, la normale supérieure est de 1 mmol/mol de créatinine quel que soit l'âge.

Chez les patients qui ont un déficit en antiquitine, le taux de 5AASA est en général supérieur à 5 fois la normale, et varie en fonction du type de mutation, de l'âge, de la richesse de l'alimentation en lysine et du traitement éventuel par pyridoxine. Il ne semble pas exister de faux négatifs.

Des méthodes de dosage ont été développées dans les urines et de façon plus récente dans le sang et le LCR.

Acide pipécolique : ce marqueur est élevé dans les urines dans le déficit en antiquitine, mais la spécificité est incomplète puisqu'il est également élevé dans plusieurs anomalies innées du métabolisme, en particulier dans des maladies péroxysoniques, des hyperlysinémies, dans les anomalies du métabolisme de la proline, et dans certaines maladies hépatiques ¹³. Le dosage se fait habituellement dans les urines, le sang et le LCR, avec des valeurs normales qui varient en fonction de l'âge. (tableau 3)

Liquide biologique	Valeur normale
Urine	< 6 mois : 9.81 – 84.5 µmol/mol de créatinine
	> 6 mois : 0.15 – 13.6 µmol/mol de créatinine
Plasma	< 1 semaine : 3.75 – 10.8 µmol/L
	> 1 semaine : 0.7 – 2.46 µmol/L
LCR	0.01 – 0.12 µmol/L
Liquide amniotique	2.24 – 8.4 µmol/L

Tableau 3 : normes du dosage de l'acide pipécolique dans 3 liquides biologiques (urines, plasma, LCR)

Le dosage dans le sang et le LCR est constamment élevé avant traitement par pyridoxine, puis se normalise progressivement, en restant habituellement dans la normale haute. Le dosage de l'acide pipécolique dans un but diagnostic ne se conçoit donc qu'avant le traitement par pyridoxine.

Le dosage urinaire est moins fiable pour un but diagnostic, avant et pendant le traitement par pyridoxine notamment chez l'enfant plus âgé, mais peut être utilisé pour le suivi.

11. Evolution sous traitement

Malgré un diagnostic et un traitement précoce par pyridoxine, c'est-à-dire dans les premiers jours, voire dès le premier trimestre de la grossesse, le développement psycho-moteur ultérieur est anormal dans la majorité des cas. Globalement, le QI dans l'enfance est normal (QI >85) dans ¼ des cas, légèrement altéré (85-70) dans ¼, modérément (70-55) dans ¼ et sévèrement altéré dans ¼.²¹.

Le développement anormal est corrélé à des anomalies à l'imagerie cérébrale, particulièrement à l'agénésie du corps calleux.

La précocité de l'introduction de la pyridoxine semble toutefois être associée à un meilleur développement neurologique²¹.

12. Anomalies du développement

L'origine des anomalies de développement ultérieures n'est pas connue de façon certaine. Sont-elles liées aux convulsions ante et post-natales précédant le début du traitement vitaminique ? Probablement mais seulement de façon partielle, puisque si la précocité du traitement est un facteur de bon pronostic, il ne suffit pas à éviter les anomalies du développement ultérieurs.

Sont-elles liées aux anomalies intercritiques ? Il semble exister un lien entre les anomalies inter-critiques et le développement^{31 32}. Il y a donc une valeur pronostique des anomalies intercritiques, en lien avec un mécanisme étiologique inconnu.

Sont-elles liées à la toxicité des métabolites de dégradation de la lysine ? Probablement, puisque le traitement appauvri en lysine semble améliorer de devenir cognitif des enfants³³.

Ces anomalies sont également probablement liées à des anomalies plus diffuses de la migration neuronale, comme l'atteste la présence de nombreuses hétérotopies. L'influence de la précocité du traitement par pyridoxine sur ces anomalies n'est pas connue. Ainsi, cette maladie correspond davantage à une encéphalopathie génétique faisant intervenir une vitamine qu'une épilepsie qui se traite par une vitamine.

13. Aspect EEG

Avant le traitement par pyridoxine, le tracé EEG a quelques aspects caractéristiques, qui ne sont toutefois pas constants.

EEG per critique : Ondes lentes delta rythmiques de grande amplitude associé à des pointes indépendantes prédominantes dans les régions centrales. La période intercritique est très brève, souvent inférieure à 5 sec.

Le tracé intercritique : Décharges ondes lentes de grande amplitude, ondes aigues amples, multifocales. Poly-ondes fronto-centrales pendant le sommeil. Possibilité de pseudo - suppression burst prédominant dans les régions centrales +/- ipsarythmie

L'EEG après administration de pyridoxine permet une diminution de nombre de décharge, avec une normalisation progressive du tracé dans la majorité des cas. Dans certains cas il peut y avoir une aggravation transitoire après l'administration de la pyridoxine.^{34 35}

Les figures 2, 3 et 4 sont des EEG réalisés chez le cas 11 avant le traitement par pyridoxine à l'âge de 1 jour.

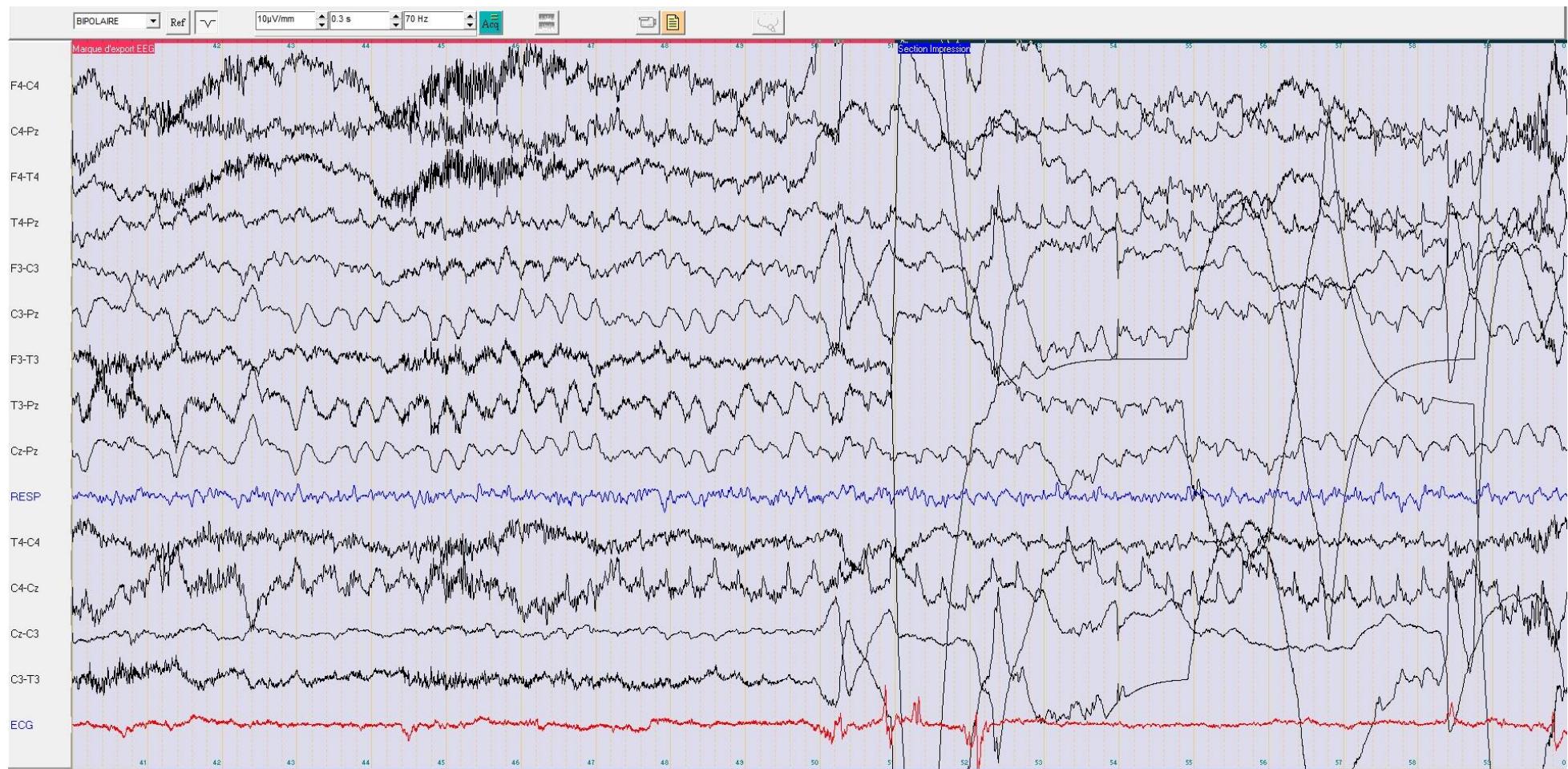


Figure 2 : EEG 8 électrodes réalisé chez un patient atteint de déficit en antiquitine. Il montre une crise se manifestant par des ondes lentes à 3 Hz prédominantes dans les régions centrales

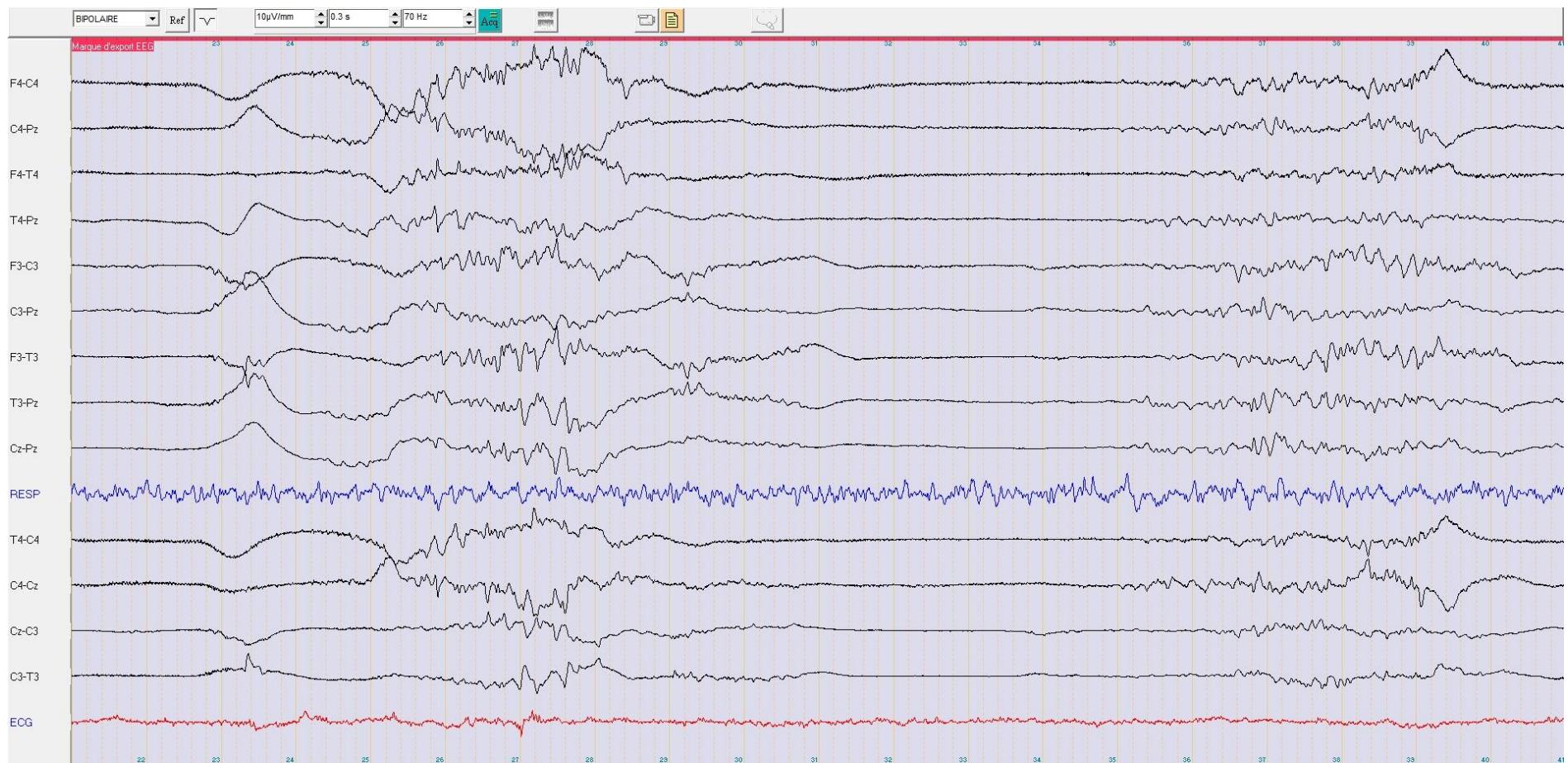


Figure 3 : EEG 8 électrodes réalisé chez un patient atteint de déficit en antiquitine. Activité discontinue avec intervalle inter bouffées d'environ 6 secondes.

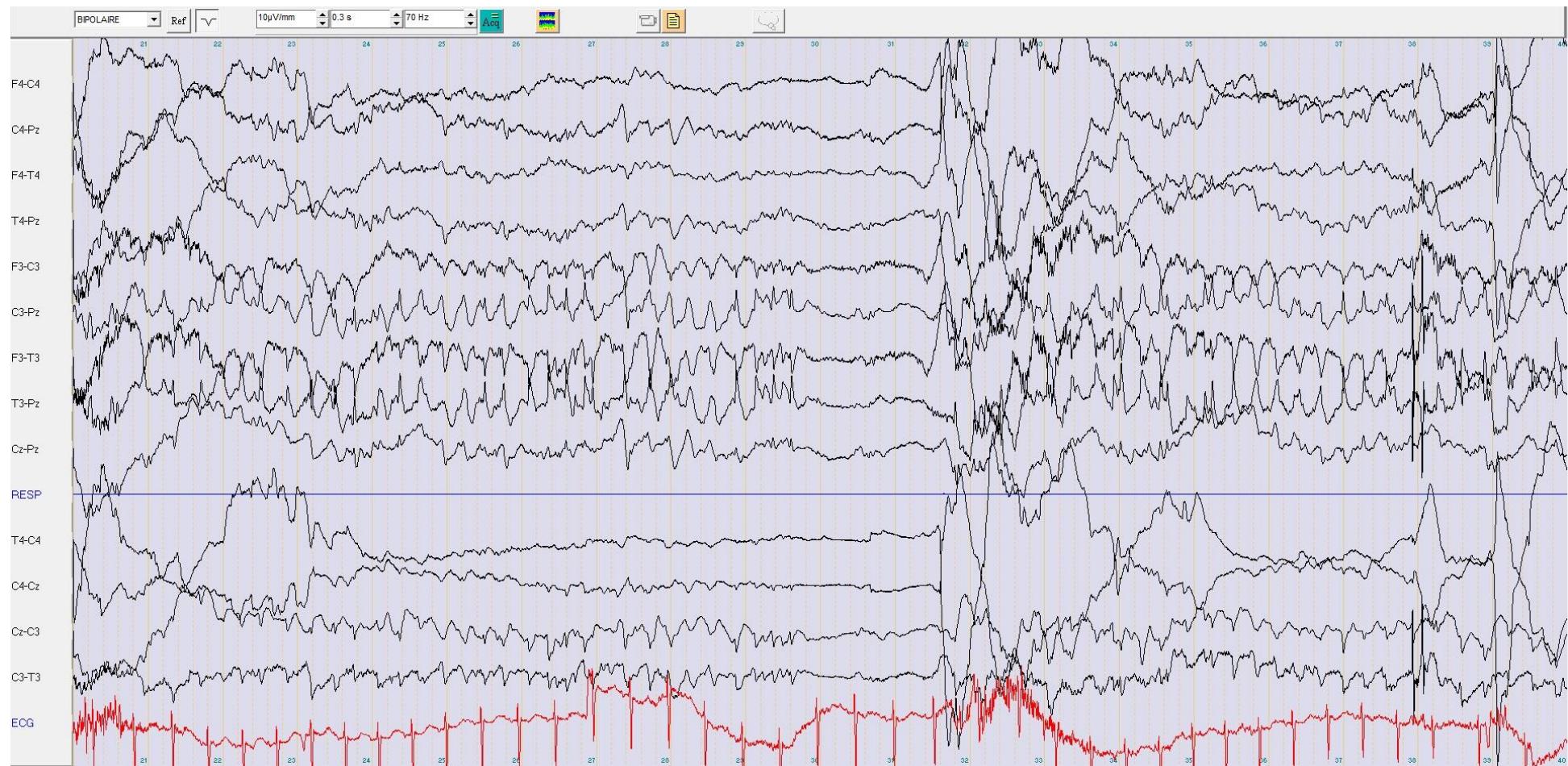


Figure 4 : EEG 8 électrodes réalisé chez un patient atteint de déficit en antiquitine. Tracé montrant une crise temporaire gauche.

14. Imagerie

L'imagerie retrouve un certain nombre d'anomalies :

- Anomalies morphologiques : agénésie partielle du corps calleux, hydrocéphalie pouvant nécessiter un drainage, mega-grande citerne, hypoplasie cérébelleuse, kyste arachnoidien.
- Anomalies de signal : hypersignal de l'isthme du corps calleux, anomalies de la substance blanche, mimant une anoxio-ischémie.³⁶

A l'échelle microscopique, des études histologiques de tissus cérébral provenant de patient atteint de déficit en ALDH7A1 confirment la présence d'hétérotopies neuronales dans la substance blanche²⁹ qui peuvent peut être expliquer la persistance des crises possible sous traitement, même s'il n'existe pas d'hétérotopies macroscopiques visibles à l'imagerie.

15. Génétique

L'antidine est codée par le gène ALDH7A1 (OMIM 107323) situé en 5q31 et comporte 18 exons. La pathologie est de transmission autosomique récessive. Il fait partie de la superfamille des aldéhyde-déshydrogénases. Il a été décrit en 2006 par Mills et al.³⁷.

En 2010, Scharer et al. ont repris les cas publiés dans 11 publications afin d'étudier les mutations les plus fréquemment retrouvées dans le monde³⁰. Ils ont retrouvés 147 allèles mutés différents, pour lesquelles 9 mutations étaient plus fréquentes et retrouvées dans 61% des cas. Le tableau 4 présente ces mutations

Nombre d'allèles sur 147	Mutation : effet protéique, entre parenthèse l'ADNc le plus courant
48	E399Q (c.1195G>C)
12	R82X (c.244C>T)
6	mutant splice site (c.750G>A)
5	P403L (c.1208 C>T)
5	G477R (c.1429 G>C)
4	S430N
4	delT495-S499
3	C450S
3	G83E

Tableau 4 : mutations les plus fréquentes dans 11 publications³⁰. Les mutations sont présentées en effet protéique avec en parenthèse l'ADN complémentaire correspondant.

La fréquence des différentes mutations varie beaucoup selon les populations, avec de très nombreuses mutations qui ne sont retrouvées qu'une seule fois.

16. Traitement par pyridoxine

Les besoins habituellement recommandés en pyridoxine pour une personne en bonne santé sont de 2 mg par jour chez un adulte et 0.5 mg chez un enfant. Le traitement de l'épilepsie pyridoxino-dépendante est la pyridoxine à dose pharmacologique (très largement supérieure) à vie.

Il n'existe pas de consensus clair sur les doses à administrer pour faire cesser les crises et au long cours.

On distingue 2 phases du traitement : l'introduction de la pyridoxine, généralement lors d'un état de mal convulsif qui peut avoir un but de test thérapeutique, et le traitement au long cours, qui doit être poursuivi toute la vie.

17. Introduction de la pyridoxine

Chez l'enfant qui présente des convulsions et chez qui le diagnostic d'épilepsie pyridoxino-dépendante est évoqué, le traitement par pyridoxine doit être administré en urgence, en particulier sans attendre les résultats des analyses biologiques.

Les données de la littérature donnent 2 possibilités :

- Injection IV de pyridoxine 100 mg (quel que soit le poids, ou bien 30 mg/kg), qui peut être renouvelée toutes les 10 à 30 min jusqu'à une dose maximale de 500 mg, sous surveillance étroite en milieu de réanimation car il existe un risque malaise sévère avec apnée et si possible sous monitorage EEG
- pyridoxine per os 30 mg/kg/jour en 1 prise unique si il n'y a pas d'abord veineux

Le traitement permet un arrêt des crises en 0-21 jours ^{37 38}.

18. Traitement au long cours

La dose de pyridoxine quotidienne est comprise entre 15 et 30 mg/kg/j, et jusqu'à 200 mg par jour chez le nouveau-né et 500 mg chez l'adulte. Le traitement est à poursuivre à vie.

Il pourrait y avoir un intérêt à doubler ces doses en cas d'épisode fébrile afin d'éviter une crise convulsive hyperthermique ⁴.

Des doses plus importantes peuvent dans de rares cas être nécessaires pour contrôler l'épilepsie. Il existe une toxicité de la pyridoxine pour des doses dépassant 500 mg/jour ou 40 mg/kg/j, avec un risque de neuropathie périphérique sensitive et motrice habituellement réversible. Une surveillance annuelle par électroneuromyogramme (ENMG) peut alors être réalisée.

19. Traitement durant la grossesse

Pour un couple qui a eu un enfant ayant une épilepsie pyridoxino-dépendante, le risque de récurrence est de 25 %. Même si il n'existe pas de preuve d'efficacité, un traitement prophylactique par pyridoxine dès le premier trimestre de la grossesse est recommandé à la dose de 100 mg par jour^{38 39 22}.

20. Traitement par phosphate de pyridoxal

Certains patients ne répondent pas à la pyridoxine mais répondent à la forme biologiquement active de la vitamine B6, le phosphate de pyridoxal. Chez une partie d'entre eux, il existe une mutation du gène PNPO, mais il peut exister chez certains patients ayant un déficit en antiquitine une meilleure efficacité du phosphate de pyridoxal par rapport à la pyridoxine¹⁷.

Dans la mesure où le phosphate de pyridoxal traite à la fois le déficit en antiquitine et en PNPO, certains centres traitent les épilepsies pyridoxino-dépendante par phosphate de pyridoxal en première ligne. Ce n'est pas le cas en France, notamment lié au fait que le phosphate de pyridoxal est moins accessible et parce qu'il est plus couteux.

21. Régime pauvre en lysine

Malgré un traitement vitaminique bien conduit, l'absence de crise clinique et un EEG normalisé, on note dans la grande majorité des cas un développement psychomoteur altéré.

Ceci s'explique probablement par une réduction insuffisante des composés toxiques liés à la dégradation de la lysine.

Un régime diététique pauvre en lysine associé à la vitaminothérapie permet d'avoir des résultats encourageants. Il permet une amélioration du développement psychomoteur, un meilleur contrôle des crises ou un arrêt des traitements antiépileptiques s'ils n'avaient pu être arrêtés sous vitaminothérapie seule³³.

Sur le plan biologique il existe une diminution des métabolites toxiques de la dégradation de la lysine. Ce régime est en outre plutôt bien toléré ³³, surtout s'il est commencé tôt.

La prise en charge thérapeutique de cette pathologie a fait récemment l'objet de recommandations par le PDE consortium ⁴⁰, parmi lesquelles la place du régime pauvre en lysine a été mieux définie, à savoir en association à la pyridoxine lorsque celle-ci ne permet pas un développement cognitif normal ou un contrôle des crises optimal. Ce traitement diététique se retrouve ainsi recommandé dans la majorité des cas, et doit être débuté le plus précocement possible.

22. Supplémentation en arginine

La supplémentation en arginine peut être une alternative au régime pauvre en lysine lorsqu'il est mal toléré ou lorsqu'il ne peut pas être mis en place.

Le transport de la lysine du sang vers le système nerveux central fait intervenir un transporteur d'acide aminés cationiques à travers la barrière hémato-encéphalique qui est commun à la lysine, à l'arginine et à l'ornithine ⁴¹. Ce transporteur étant saturable, un excès d'arginine ou d'ornithine peut diminuer le transport de la lysine à travers la membrane hémato-encéphalique. Une publication récente a montré qu'une supplémentation en arginine à 400 mg/kg/j permettait de diminuer significativement les taux de 5 AASA et permettait d'améliorer les performances cognitives ⁴².

23. Acide folinique

Il est connu depuis plusieurs années que les rares épilepsies sensibles à l'acide folinique pouvaient répondre à la pyridoxine. ⁴³ Il a été montré que les épilepsies sensibles à l'acide folinique et les épilepsies B6 sensibles étaient liées au même gène ADLH7A1. ⁴⁴

Cet article montre que certains patients qui avaient une épilepsie contrôlée par acide folinique, étaient également pyridoxino-sensibles. Les auteurs ont réalisé un dosage de 5 AASA dans les prélevements de LCR qui avait permis le diagnostic d'épilepsie sensible à l'acide folinique, et ont retrouvé des taux élevés de 5 AASA et d'acide pipecolique. Une étude génétique du gène ALDH7A1 chez ces patients a permis de confirmer les mutations de gène codant l'antiquitine. Il existe donc des patients qui possédaient 2 mutations de ce gène et dont l'épilepsie était contrôlée par l'acide folinique seul ou pour lequel l'ajout d'acide folinique à la pyridoxine a permis de contrôler l'épilepsie.

Même si le mécanisme d'action de l'acide folinique dans le déficit en antiquitine n'est pas connu, il pourrait exister un effet synergique de ces deux vitamines chez certains patients. Il est donc désormais recommandé d'associer la pyridoxine à l'acide folinique en cas d'épilepsie pyridoxino dépendante suspectée ou prouvée.

III. Méthodologie

1. Critère de recrutement

Tous les patients décrits dans cette série remplissent les critères cliniques d'épilepsie pyridoxino-sensible certaine²³ et/ou présentent 2 mutations dans le gène ALDH7A1.

Les patients sont suivis dans les hôpitaux d'Angers, de Brest, de Paris (Kremlin Bicêtre, Necker, Trousseau), de Lille, de Lorient, de Montpellier, de Nantes, de Tours.

2. Recueil des données

J'ai recueilli les données cliniques et paracliniques à partir du dossier médical des patients dans les hôpitaux.

Les informations recueillies concernaient les antécédents familiaux d'épilepsie, le déroulement de la grossesse, l'accouchement et la naissance, les signes cliniques précédents les convulsions, l'âge et le type des premières convulsions, le traitement initial, la sensibilité à la pyridoxine, la sensibilité aux anti-épileptiques, les éventuels traitements alternatifs (acide folinique, régime pauvre en lysine), l'état clinique dans les premiers mois, la récidive des crises, le développement psycho-moteur, les EEG avant et après l'administration de pyridoxine, l'imagerie cérébrale, le parcours scolaire, les marqueurs biologiques et la génétique.

IV. Résultats

21 cas d'épilepsie pyridoxino-sensible ont été recrutés. Ils proviennent de 12 hôpitaux différents : CHU d'Angers, CHU de Brest, CHU de Dijon, CHU Kremlin Bicêtre, CHU de Lille, CH de Lorient, CHU de Montpellier, CHU de Nantes, CHU Necker, CHU Robert Debré, CHU de Tours, CHU Trousseau.

cas	antécédents	consanguinité	grossesse	naissance/APGAR
1	non	non	normale	10-10
2	non	non	normale	normale
3	non	non	normale	normale
4	non	non	normale	10-10
5	épilepsie partielle familiale : sœur et grand-mère maternelle	non	induite par Clomid, diabète gestationnel	césarienne pendant le travail pour siège, circulaire cordon et début d'anoxie. Apgar 10-10
6	non	non	normale	Apgar à 9-9, liquide méconial, aspiré sous laryngoscope. détresse respiratoire transitoire
7	non	non	marqueurs du premier trimestre anormaux, amniocentèse caryotype normal, ventriculomégalie à l'échographie de 22 SA	normale
8	frère (cas 7) décédé	non	normale	normale
9	frère ayant une épilepsie pyridoxino-dépendante	non	normale	normale
10	non	non	normale	normale
11	non	non	amniocentèse pour calcification sous diaphragmatique	césarienne pour ARCF, Apgar 10-10
12	non	oui	normale	césarienne en urgence pour tachycardie fœtale, Apgar 4-8-9
13	non	oui	MAP à 26+4	voie basse à 30+6, APGAR 8-10-10
14	non	oui	normale	normale
15	non	oui	normale	césarienne en urgence pour anomalie de rythme cardiaque fœtal
16	grand-père paternel épileptique	non	normale	césarienne pour anomalie de rythme cardiaque fœtal. Le liquide amniotique méconial. Apgar 10-10
17	non	oui	normale	Césarienne en urgence pour anomalie de rythme cardiaque fœtal, apgar 10-10
18	non	oui	normale	Naissance prématurée à 36+4 SA, voie basse APGAR 10 10 10
19	non	non	normale	Voie basse, naissance normale, Apgar 10-10
20	non	non	Diabète gestationnel à partir de 22 SA, traité par régime	Naissance à terme par voie basse, Apgar 8-10
21	Sœur ainée épilepsie pyridoxino-sensible	non	Amniocentèse pour marqueurs sériques du 1 ^e trimestre. Caryotype normal	Naissance à terme par voie basse, Apgar 9-10-10

Tableau 5 : antécédents familiaux, la grossesse et l'accouchement

cas	début des convulsions	âge de l'introduction de la B6	dose B6	effet B6	persistance des crises sous B6	forme typique
1	J8	7 semaines	200 mg par jour (40 mg/kg/j)	arrêt des crises	non	oui, sauf sensibilité aux AE
2	J3	3 ans et 1 mois	150 mg IV	arrêt des crises	non	oui, sauf sensibilité aux AE
3	J11	J11	100 mg IV	arrêt progressif des crises en quelques heures	non	oui, sauf sensibilité aux AE
4	J1	J1	150 mg IV	arrêt des crises	non	oui
5	J1	J1	100 mg IV	arrêt des crises 2 fois sur 3	oui	non
6	J1	J1	200 mg	arrêt des crises	oui	non
7	3 mois	non débuté				non
8	J2	J2		arrêt des crises	oui	non
9		J1	75 mg		non	
10	4 mois	5 mois	10 mg/kg	arrêt des crises inconstant	oui	non
11	H3	J3		arrêt des crises	oui	non
12	H14	3 mois, phosphate de pyridoxal et acide folinique		arrêt des crises	non	oui, sauf sensibilité aux AE
13	3 mois (âge corrigé 1 mois)	3 mois (1 mois d'âge corrigé)		arrêt des crises	oui	non
14	J7	J7		efficacité du phénobarbital associé à pyridoxine		oui
15	3 mois	5 mois	100 mg IV	arrêt des crises	non	non
16	J11	J15		arrêt des crises	oui	non
17	H7	J12		le test à pyridoxine négatif, 2e efficace	non	non
18	H4	J1	100 mg IV	arrêt des crises	non	oui
19	J1	2 mois	IV	Arrêt des crises	non	non
20	J1	J5	100 mg IVL 30 min	Arrêt des crises	non	oui
21	J1	J1	100 mg IVL 30 min	Arrêt des crises	oui	non

Tableau 6 : âge de début des convulsions, âge de l'introduction de la pyridoxine, la dose, l'effet, et la persistance des crises sous pyridoxine

cas	effet des antiépileptiques	effet arrêt-réintroduction	nécessité d'un traitement antiépileptique associé à B6	type de crise
1	phénobarbital fait céder la crise	non testé	non	fixité du regard associé à des clonies des membres supérieurs et des myoclonies diffuses
2	valproate et clobazam permettent un contrôle partiel de l'épilepsie	non testé	non	hémicorporelles droites et gauches, ou généralisées
3	résiste à phénobarbital, diazepam et prophénytoïne	apparition de vomissements, puis récidive des crises	non	quadri flexion avec crispation du visage pendant plusieurs secondes suivie d'une phase tonique avec version vers la gauche et désaturation, associé à des myoclonies erratiques
4	pas essayé	non testé	non	spasmes
5	diazepam et phénobarbital sans effet	récidive des crises	oui (1-3 médicaments)	clonies des 4 membres, mâchonnement, hyper sialorrhée
6	efficacité partielle du diazepam	état de mal 15 jours plus tard	oui monothérapie	clonies des 4 membres
7	efficacité partielle des antiépileptiques			déviation des yeux vers la gauche, mouvements anormaux d'allure extrapyramidaux
8	efficacité partielle des antiépileptiques	convulsions 1 mois et demi après	oui monothérapie	mouvements des membres supérieurs, mouvements oculaires anormaux
9	pas essayé	crises généralisés si arrêt traitement quelques jours	non	généralisées
10	efficacité partielle des antiépileptiques	majoration des crises et dégradation clinique	oui	crises polymorphes : clonie de paupière, mâchonnement, déviation des yeux, myoclonies, spasmes en salves, hémicorporelles droites, généralisées
11	efficacité partielle trithérapie	majoration des crises et dégradation clinique	oui	Mouvement anormaux, spasmes en quadriflexion
12	efficacité partielle trithérapie	non testé	non	spasmes, clonies des 4 membres, hémicorporelles gauche puis droit
13	efficacité partielle du carbamazepine	non testé	non	crise généralisée tonico-clonique, crise partielle : clonies du membre supérieur droit, clonies des 2 mains
14	résistant à diazepam, valproate, carbamazepine, epanutin	réapparition des crises	non	crise convulsive tonico-clonique généralisée
15	pharmacorésistant	non testé	oui	crise hémicorporelle droite ou gauche
16	inefficacité du dihydan	réapparition des crises 4 jours plus tard	non	clonies des 4 membres
17	efficacité du clonazepam associé à la pyridoxine	réapparition des crises	non	myoclonies des 4 membres et de la face
18	Inefficacité de la phénytoïne et phénobarbital	Non testé	non	Généralisées
19	Efficacité de phénytoïne et phénobarbital	réapparition des crises 5 jours plus tard	non	Généralisées, hémicorporelles, myoclonies erratiques
20	résistant à phénobarbital, phénytoïne, diazepam	réapparition des crises 7 jours plus tard	non	Généralisées ou hémicorporelles
21	Non essayé	Non testé	non	clonies des membres supérieurs, révulsion oculaire et désaturation

Tableau 7 : médicaments antiépileptiques utilisés, association avec la pyridoxine, effet de l'arrêt de la pyridoxine et type de crise

cas	signes avant début des crises	évolution vers un retard des acquisitions	acquisitions et âge	parcours scolaire
1	comportement anormal, irritable, pleurs inconsolables	oui	Décalage progressif des acquisitions : station assise autonome à 12 mois, marche à 24 mois, retard de langage	2 GSM, CP avec AVS, puis CLISS puis IME
2	retard des acquisitions	oui	Retard des acquisitions progressif, avec une marche acquise à l'âge de 2 ans et 2 mois, A 3 ans, la marche est ataxique. Il existe des troubles du comportement et un retard de langage: dit uniquement papa et maman	IME
3	malaise avec vomissements	non	Marche acquise à 18 mois. A 2 ans commence à associer les mots, toutefois les parents signalent des chutes fréquentes, et une maladresse. Propreté diurne acquise à 3 ans et 3 mois, développement normal à 4ans	Scolarisée en maternelle
4	non	non	normales	scolarité normale, bonne élève
5	non	oui	Station assise acquise à 12 mois, et marche acquise à 28 mois, retard de langage	maternelle
6	agité et inconsolable	oui	retard de langage, des difficultés globales, et un mauvais équilibre	
7	agitation psycho-motrice	oui		décès à 14 mois
8	malaises, pleurs inconsolables et agitation	oui	pas de tenue assise à 12 mois, marche après 18 mois	
9	fatigabilité, des vertiges et des phosphènes en cas d'oublis du traitement	Non, mais difficultés scolaires		scolarisée jusqu'en 3e techno
10	hypotonie axiale et une hypertonie périphérique, une trépidation épileptoïde des chevilles, une absence de contact visuel et de prise volontaire des objets, des difficultés de prise alimentaire	oui	Handicap lourd : état pauci-relationnel	pas de scolarisation
11	non	oui	marche acquise à 2a 2 mois, à 3a ½ dit quelques mots	pas de scolarisation
12	non	oui	La marche est acquise à 18 mois. A 22 mois, elle dit quelques mots (tiens donne, maman)	scolarité difficile, redouble petite section de maternelle
13	non	oui	A 12 mois il existe un décalage des acquisitions : il ne tient pas assis, mais il existe une ébauche de triподе	
14	non	oui	marche acquise à 2 ans, gros retard de langage : dit quelques mots à 8 ans	?
15	oui, mouvements dystoniques des membres supérieurs	oui	Acquisitions à 12 mois : Attrape les objets, passe d'une main à l'autre, va les chercher, tient assise 2 min, début du babillage	
16	mouvements anormaux, trémulations des 4 membres, mouvements d'embrassements des membres supérieurs, des mouvements anormaux des yeux	oui	marche à 22 mois, 2ans et demi, n'associe pas 2 mots	Scolarisé avec AVS, difficile, actuellement en 6e
17	non	oui	tenue assise autonome à 12 mois, marche à 20 mois, à 2 ans et 4 mois : dit quelques mots mais ne les associe pas	CLIS, puis en IME
18	Agitation, détresse respiratoire	oui	Marche à 18 mois, retard de langage	Moyenne et grande section difficile avec AVS

19	difficultés alimentaires, distension abdominale, régurgitations bilieuses et sanguinolentes, puis défaillance multiviscérale (insuffisance hépatique, rénale, cardiaque)	non	A 4 mois suit du regard A 9 mois tenue assise acquise A 11 mois commence à marcher avec aide A 15 mois marche autonome. Bilan neuropsychologique normal à 22, puis 36 mois	Scolarité normale à 6 ans, bilingue
20	Irritabilité, hypotonie, mouvements oculaires désordonnés dès la naissance	Non, mais difficultés scolaires	Pas de retard, mais difficultés des apprentissages et de l'attention nécessitant une prise en charge neuropsychologique. Le bilan neuropsychologique met en évidence des troubles du langage oral et écrit avec des difficultés logico-mathématiques	Scolarisée en CM1 avec AVS, lenteur importante
21	irritable, pleurs inconsolables, hypertonus musculaire.	Non, mais difficultés scolaires	Marche à 20 mois	Scolarisé en moyenne section de maternelle, troubles de la motricité fine et de la concentration

Tableau 8 : signes avant début des crises, évolution cognitive, principales acquisitions et leur âge, parcourt scolaire

cas	EEG avant B6	EEG après B6	Imagerie
1	organisation correcte du sommeil pour l'âge. Quelques éléments theta aigus rolatiques G>D parfois rythmiques		IRM à 1 mois : myélinisation normale pour l'âge. Hyposignal T2 noyaux rouges, bandelettes optiques, corps genouillés inférieurs, IRM à 10 ans : atrophie de la substance blanche, atrophie vermienne
2		quelques éléments pointus droits dans le sommeil	IRM à 1 mois normale
3		EEG peu après l'introduction de la B6, présence d'ondes lentes diffuses, puis 5 jours plus tard, présence d'assez nombreuses ondes aigues droites et gauches pendant la veille et le sommeil, avec un aspect discrètement paroxystique.	IRMc 1 mois : pas de lésion anoxio-ischémique, ni malformation, pas d'hydrocéphalie. Méga-grande citerne isolée
4	lent et discontinu		IRMc à 9 ans: kyste arachnoidien de la fosse postérieure
5			TEP: hypométabolisme occipital G sévère, IRMc: anomalie de signal de la substance blanche occipito-pariétale gauche sans anomalie corticale
6	tracé hyporéactif, avec aspect paroxystique, pointes multifocales avec des crises frontales	tracé modérément labile, irritatif, asynchrone, sans crise électro-clinique	IRM : dilatation triventriculaire isolée
7	tracé lent, avec prédominance des ondes lentes à droite, avec des pointes isolées multifocales		IRM cérébrale : dilatation tetra-ventriculaire
8	aspect d'état de mal multifocal		IRMc : hypersignal de la substance blanche du tronc cérébral, du cervelet et en sus tentoriel avec un pic de choline à la spectroscopie
9		rares ondes lentes theta postérieures	
10	tracé altéré avec des ondes lentes delta très amples, avec présence de crises polymorphes, puis hypersyndrome		un kyste arachnoidien de la fosse postérieure refoulant l'hémisphère cérébelleux droit associé à une atrophie corticale débutante et un corps calleux hypertrophique, hydrocéphalie
11	plusieurs crises (20 secondes à 1 minutes) caractérisées des ondes lentes rythmiques à 3 Hz bilatérales synchrones prédominant dans les deux régions centrales. L'activité de fond est alors continue, peu ample avec principalement des éléments theta	disparition des crises, réapparition des cycles de sommeil	IRM mettant en évidence de petites séquelles de lésions anoxio-ischémiques périnatales, il existe un petit signal normal au niveau de la substance blanche péri-ventriculaire, Il existe également une asymétrie ventriculaire prédominant au niveau des cornes frontales. au niveau des cornes frontales et postérieures ainsi que des carrefours ventriculaires.
12	suppression burst	tracé lent en occipital, quelques ondes lentes et pointes temporales gauches	IRM normale
13	tracé ralenti, riche en ondes lentes. Foyer de pointes temporo-pariétales droites + crise de même localisation	normal	retrouve un kyste rétro-cérébelleux, une ventriculomégalie modérée et un élargissement des espaces péri-cérébraux
14		activité de fond un peu lente pour l'âge, avec un foyer de pointes postérieure droite augmentées lors de la somnolence	discrète asymétrie des ventricules cérébraux (D>G)
15	suppression burst	normal	IRMc à 5 mois : formation kystique cloisonnée de la fosse postérieure, corps calleux fin, dilatation ventriculaire, ventricules latéraux et V3, atrophie corticale modérée
16	tracé altéré, peu riche et trop lent, pointes gauches. Crise frontale gauche, temporelle droite		minime dilatation ventriculaire
17	phases de suppression burst		IRM cérébrale : corps calleux fin, ventriculomégalie modérée

18	tracé discontinu et asynchrone avec convulsions généralisées	normal	IRMc normale à J4
19	activité discontinue, bouffées thêta, pointes positives temporales et centrales, pointes postérieures, crises multifocales	excès d'ondes lentes postérieures	IRM le 1 ^e mois : images ischémico-hémorragiques transitoires, hypersignal T2 et hypo T1 ponctiforme en regard ventriculaire droit.
20	tracé discontinu surchargé de rythme theta, ainsi que des pointes multifocales, décharges multifocales et polymorphes	foyer de pointes ondes lentes centro-temporale gauche	IRM normale à 12 ans
21	activité continue surchargée de rythmes rapides, sans anomalies franches	foyer de pointes ondes lentes centro-temporale gauche	

Tableau 9 : EEG avant et après l'introduction de la pyridoxine et résultats de l'imagerie cérébrale

cas	5AASA	acide pipecolique	génétique
1	urines 6.6 mmol/mol de creatinine		c.750G>A c.818A>T
2	urines 4,2 mmol/mol de creatinine	plasma : 3.19 μ M/l	c.787+5G>A, 2 ^e mutation non retrouvée
3		plasmatique à 32 μ mol/l, urines 131 μ mol/mol de creat, LCR 5 μ mol/l	hétérozygote p.Glu427Gln
4	urines : 9.1 mmol/mol de creatinine		c. 1195 G>C homozygote
5			c. 1195G>C (p.Glu399Gln) homozygote
6			Non réalisée
7			c.1459_1471dup c.1382G>A
8	plasma : 43, urines 141 (unité inconnue, mais élevé)	plasma : 66,5, urines 216 (unité inconnue, mais élevé)	c.1459_1471dup c.1382G>A
9	urinaire : 3.1 mmol/mol de creatinine		c.491C>T c.1429G>C
10	Urinaire : 6.9 mmol/mol de creatinine	Urides normal sous traitement par pyridoxine	c.612-1G>T c.690-1095_71delinsG
11	LCR :5.1, urines 39,9 mmol/mol de creatinine	urines 0,3 mmol/mol de creatinine (normal, sous traitement par pyridoxine)	c.690-1095_716delinsG ; r.690_787del ; c.863delC ; p.(Pro288HisfsX32)
12	5aasa LCR 3.3 μ mol/l (0 – 0.1)		c.1251delinsAAA : p.Phe417LeufsX8 homozygote
13		l'acide pipecolique plasmatique : 16.4 μ M/l	c.1364T>C (p.leu455pro) homozygote
14	5aasa urinaire 5.6 mmol/mol de creatinine, plasmatique 4,4		c.163-1G>C homozygote
15		plasmatique : 30.6 μ M/l	c.1279 G>C (p.glu427Gln) homozygote
16	5aasa urinaire 14.2 mmol/mol de creatinine		c.818A>T : p .Asn273Ile c.1429G>C : p.Gly477Arg
17	urinaire : 6,8 mmol/mol de creatinine		c.811G>A (p.Gly271Arg) homozygote
18	urinaire : 76 mmol/mol de creatinine	Urides : élevé mais non quantifié	m c.1328_1331+9delinsGTTGGG homozygote
19	Urinaire : 11.1 puis 19.7 mmol/mmol de creat		2 mutations
20	Non dosé		Non réalisée
21	Non dosé		Non réalisée

Tableau 10 : dosage des marqueurs biologiques, 5AASA et acide pipecolique, génétique.

Normes (d'après laboratoire du Pr Salomons Amsterdam, et laboratoire du Dr Saban CHU Bron)

Norme 5AASA urinaire (0 – 1 mmol/mol de creatinine)

Norme 5AASA LCR (0 – 0.1 μ mol/l)

Norme acide pipecolique urinaire (0.5 – 7 mmol/mol de creatinine)

Norme acide pipecolique plasmatique (0.54 – 2.46 μ mol /l)

1. Cas typiques/atypiques

Dans notre population nous observons une majorité de formes atypiques (12/20) ; 8 seulement remplissent les critères de Baxter et correspondent à des formes typiques. Sur ces 8 cas, il existe toutefois une sensibilité partielle aux anti-épileptiques chez la moitié. Les 12 autres ne remplissent pas les critères de Baxter, puisque le début des crises est au-delà de 1 mois ou bien la pyridoxine à dose pharmacologique ne permet pas un contrôle satisfaisant de l'épilepsie et nécessite donc une association à un traitement antiépileptique. Le cas 9 ne peut pas être classé en typique ou atypique, puisque le traitement par pyridoxine a été débuté dès le premier jour de vie sans symptôme en raison d'un cas d'épilepsie pyridoxino-sensible dans la fratrie. Les seules crises ont eu lieu à l'adolescence en cas d'oubli de la pyridoxine.

2. Développement cognitif

Il existe un retard des acquisitions chez 15 sur 21 (71 %). Une scolarisation en milieu normal sans adaptation ou auxiliaire de vie scolaire (AVS) n'est possible que dans 5 cas, une scolarisation adaptée (avec AVS, redoublements multiples et précoce, milieu adapté) dans 7 cas.

L'absence de retard est majoritairement liée à une forme typique remplissant les critères de Baxter (3 formes typiques pour 2 atypiques). Il existe un retard dans 5 cas sur 8 (62.5 %) pour les formes typiques et dans 10 cas sur 12 (83.3 %) dans les formes atypiques.

La survenue de crises sous traitement par pyridoxine est associée au retard dans 5 cas sur 6 ; la nécessité de poursuite d'un traitement antiépileptique est associée au retard dans 3 cas sur 3. La précocité du traitement par pyridoxine semble importante, puisque lorsque la vitamine était débutée dans les 7 jours suivant l'apparition des crises, le retard était présent dans 8 cas sur 13 (61 %), alors que s'il était différé au-delà de 7 jours, il est présent dans 7 cas sur 8 (88%).

Le cas 9, qui a reçu de la pyridoxine dès la naissance avant même le début des convulsions, n'a pas de retard des acquisitions.

3. Traitement par pyridoxine

La dose administrée en période néonatale varie de façon importante, entre 75 et 200 mg par jour.

Il ne semble cependant pas y avoir de corrélation claire entre dose de pyridoxine, voie d'administration et récidive des crises sous traitement d'une part, et devenir cognitif d'autre part.

Dans 2 cas, le phosphate de pyridoxal est utilisé plutôt que la pyridoxine. Pour le cas 10, il semblait y avoir une amélioration modérée sur le comportement. Pour le cas 13, le phosphate de pyridoxal avait été débuté dans l'hypothèse d'un déficit en PNPO dans un contexte de prématurité à 30 SA. L'efficacité de ce traitement ayant été satisfaisante, il a été poursuivi, même si le déficit en antiquitine a été confirmé par la suite par la biologie moléculaire.

4. Type de crise

Il existe une grande hétérogénéité du type de crises entre ces cas cliniques. Les crises sont de type généralisées (16/21), hémicorporelles ou partielles (8/21), myoclonies (5/21), spasmes (5/21), mouvements oculaires anormaux (5/21). Pour un même patient, on note qu'il existe fréquemment plusieurs types de crises, partielles ou généralisées. Ceci plaide pour une origine métabolique avec une anomalie du fonctionnement global du cerveau.

5. Aspect EEG

Avant traitement par vitamine B6, le tracé EEG est globalement lent, avec des paroxysmes diffus et dans certains cas des crises focales. Le cas 10 avait un aspect d'hypsarythmie aux alentours de 4 mois et demi. Le tracé était de type suppression-burst dans 3 cas, et discontinu dans 8 cas. Cette discontinuité pouvait être également être d'origine thérapeutique.

Après l'administration de la pyridoxine, on note une amélioration progressive du tracé, avec généralement une disparition des anomalies paroxystiques, des anomalies lentes et une meilleure labilité. L'interprétation du tracé est toutefois gênée par la présence quasi-systématique d'un traitement anticonvulsivant associé.

L'EEG réalisé plus à distance sous traitement montrait une amélioration significative du tracé dans tous les cas où il était réalisé. Il ne semble pas exister de corrélation entre les anomalies à l'EEG et le pronostic épileptique et cognitif.

6. Imagerie cérébrale

Sur les 21 cas, 19 ont eu une IRM cérébrale et seuls 4 avaient une IRM cérébrale normale. Les anomalies retrouvées sont une dilatation du système ventriculaire (8/19), des

anomalies de la fosse postérieure (kyste arachnoïdien, une méga-grande citerne, anomalies de signal) (5/19), des anomalies du corps calleux (2 cas), quelques anomalies de signal en sus-tentoriel (5/19), et une atrophie corticale (3/19). Toutes ces anomalies ont déjà été rapportées dans la littérature.

La dilatation du système ventriculaire est associée au retard dans 8 cas sur 8.

7. Manifestations cliniques précédant les crises

Dans 12 cas sur 20, il existe des signes d'encéphalopathie dans les heures, les jours ou les mois qui précèdent l'apparition des crises. Ces manifestations sont dans 7 cas, une agitation et une irritabilité, des pleurs inconsolables ; dans 5 cas des mouvements anormaux dystoniques ; des vomissements (2 cas) ; des malaises (1 cas) ; des signes pyramidaux (2 cas) ; un retard des acquisitions (1 cas) ; une défaillance multiviscérale (1 cas).

8. Corrélation génotype-phénotype

En dehors des mutations c.1195G>C (p.Glu399Gln) et c.750G>A qui sont relativement classiques, les mutations sont propres aux cas présentés. Sur ces différents cas, on ne note pas de corrélation claire entre le génotype et le phénotype. En effet, les cas 4 et 5 ont le même génotype avec la mutation classique c.1195G>C (p.Glu399Gln) homozygote, mais un phénotype tout à fait différent puisque le cas 4 a une forme tout à fait classique d'épilepsie pyridoxino-dépendante, associé un pronostic cognitif favorable, tandis que le cas 5 avait une forme atypique et un retard des acquisitions. Les cas 7 et 8, qui étaient frères avec le même génotype ont également eu une présentation clinique tout à fait différente.

9. Déroulement de la grossesse et de la naissance

La grossesse s'est déroulée normalement dans 17 cas sur 21. Dans 3 cas, il y a eu une amniocentèse pour marqueur du premier trimestre anormal (2 cas), et calcification sous diaphragmatique (1 cas). Dans 1 cas, il y a eu une menace d'accouchement prématuré à 26 SA+4 jours et finalement une naissance prématurée à 30 SA.

La naissance a lieu par césarienne en urgence dans 6 cas sur 21. Dans tous ces cas, la cause est principalement fœtale, avec des anomalies de rythme cardiaque fœtal. Le retard des acquisitions est alors constant.

L'adaptation à la vie extra-utérine est globalement bonne. Seuls dans 5 cas, le score d'APGAR est anormal (différent de 10-10).

Dans ces différents cas, les difficultés fœtales lors de naissance préexistent largement à l'apparition des convulsions, puisque celles-ci n'apparaissent que plusieurs heures à 3 mois plus tard. Ceci montre que les conséquences du déficit en antiquitine sont plus larges que la seule épilepsie.

10. Sensibilité aux antiépileptiques

Les médicaments antiépileptiques sont utilisés en première intention dans 17 sur 20, en association d'emblée avec la pyridoxine dans 8 cas, et la pyridoxine seule dans 2 cas. Dans 1 cas la pyridoxine est débutée à la naissance sans qu'il n'y ait eu de convulsion, car il existait un cas d'épilepsie pyridoxino-sensible dans la fratrie.

Il existe une sensibilité au moins partielle aux antiépileptiques dans 11 cas sur 18. Il y a une pharmacorésistance importante, y compris à une polythérapie dans 6 cas.

On note que la sensibilité aux antiépileptiques est variable dans le temps. La sensibilité semble plus importante en période néonatale, tandis que les états de mal chez les nourrissons après 3 mois sont beaucoup plus pharmacorésistants.

Le traitement par pyridoxine à dose pharmacologique est insuffisant pour contrôler l'épilepsie dans 8 cas sur 21. Un traitement antiépileptique est alors ajouté dans 5 cas.

Les crises sous traitement par pyridoxine apparaissent fréquemment lors des épisodes fébriles. Dans les différents cas présentés, aucun ne signalent augmenter la dose de pyridoxine lors des épisodes fébriles.

11. Marqueurs biologiques

Le dosage du 5 AASA est réalisé dans 13 cas, dans différents liquides biologiques (urines, plasma, et LCR). Dans tous les cas ce dosage est élevé. La sensibilité de ce dosage est donc de 100 % sur cet échantillon.

L'accessibilité à ce dosage est toutefois limitée, puisqu'il n'est pas disponible en France actuellement.

Le dosage de l'acide pipécolique est réalisé dans 7 cas. Il est anormal dans 5 cas sur 7, et normal dans 2 cas. Dans ces 2 cas, il a été réalisé dans les urines alors que le traitement par pyridoxine était déjà débuté. La sensibilité de ce dosage urinaire est donc nettement moins bonne que le 5AASA, notamment si le traitement par pyridoxine est débuté. L'accessibilité à ce dosage est en revanche meilleure.

12. Diagnostic différentiel

Dans certains cas, le déficit d'épilepsie pyridoxino-sensible par déficit en antiquitine est évoqué d'emblée. En particulier, pour le cas 4, les mouvements anormaux associés à des spasmes à quelques heures de la naissance a fait évoquer au médecin ce diagnostic de façon très précoce, puisque la pyridoxine a été introduite avant les médicaments antiépileptiques.

Dans une majorité des cas, l'origine infectieuse est rapidement évoquée. Une ponction lombaire et des examens sanguins étaient alors pratiqués, et un traitement antibiotique et antiviral (aciclovir) sont débutés, puis arrêtés 2 à 10 jours plus tard devant la négativité des prélèvements et l'absence d'argument franc en faveur d'une étiologie infectieuse.

Dans quasiment tous les cas, des chromatographies des acides aminés plasmatiques, urinaires et du LCR sont réalisées dans l'hypothèse d'une hyperglycinémie sans cétose et d'un déficit en sulfite oxydase, des points rédox dans l'hypothèse d'une cytopathie mitochondriale, d'une anomalie du cycle de Krebs, ou de la glycolyse. Ces examens sont normaux.

Dans 2 cas (cas 7 et 15), la forme est très atypique et le diagnostic différentiel avec une cytopathie mitochondriale est très difficile. Pour le cas 7, l'étude de la chaîne respiratoire sur biopsie de muscle réalisée en post-mortem montre une diminution significative d'activité du complexe I. L'activité de la NADH ubiquinol reductase est de 7 nmol/min/mg pour une normale entre 30 et 100. La recherche de mutations de l'ADN mitochondrial est négative. Le diagnostic était alors toutefois celui d'une probable cytopathie mitochondriale, avant que le diagnostic de déficit en antiquitine ne soit finalement fait rétrospectivement suite au diagnostic chez son frère.

Pour le cas 15, l'étude de la chaîne respiratoire sur lymphocyte retrouve une diminution d'activité significative du complexe I, qui n'est pas retrouvée sur fibroblaste. La recherche de mutation est négative.

Une anoxie périnatale est suspectée dans 4 cas, et 2 sont placés en hypothermie contrôlée.

V. Discussion

1. Généralités

Les cas présentés permettent d'avoir un aperçu de l'étendue du phénotype de l'épilepsie pyridoxino-dépendante par déficit en antiquitine.

Sur 20, il y a 8 cas, soit 40% de forme typique. Ce taux est comparable à ce qui est rapporté dans la littérature, puisqu'il est de 38 % des 63 cas de la cohorte nord-américaine publiée par Basura et al. en 2008²³, et de 42 % des 33 cas de l'étude de 2001 de Baxter⁴⁵.

Il existe un retard des acquisitions chez la grande majorité, ce qui est conforme aux données de la littérature. Dans notre population, ce retard est plus fréquent si la forme est atypique ou si le traitement par pyridoxine n'avait pas été immédiat. Il existe pour cela une certaine gradation, puisque dans les formes très atypiques, ayant notamment débuté après 3 mois et ayant une sensibilité à la pyridoxine inconstante ou lorsque le traitement par pyridoxine est débuté tard, c'est-à-dire après 3 mois, le retard est beaucoup plus sévère.

Les crises convulsives sont polymorphes, puisqu'il y a des crises généralisées tonico-cloniques, des spasmes, des myoclonies, des crises partielles. Un même patient peut avoir plusieurs types de crises.

Les crises sont dans la majorité des cas précédées par des signes d'encéphalopathie qui se manifestent par une agitation, des pleurs, des mouvements anormaux, ou des vomissements.

Lorsque l'EEG est réalisé avant l'introduction de la pyridoxine, il retrouve généralement un tracé trop lent avec des anomalies paroxystiques, des pointes multifocales. Dans de plus rares cas, il existe une hypersynchronie ou un aspect suppression burst. L'aspect EEG classique de grandes ondes lentes rythmiques décrit dans la littérature³⁵ n'est retrouvé que dans 3 cas sur 12. Globalement, l'ensemble des anomalies EEG retrouvées ne sont pas spécifique.

L'imagerie cérébrale est presque toujours anormale dans cette série (15/19), et retrouve principalement des dilatations ventriculaires (9/19) et des lésions liquidiennes de la fosse postérieure (5/19). Il existe également des anomalies de signal faisant évoquer une anoxie cérébrale néonatale (5/19). Toutes ces anomalies sont bien décrites dans la littérature. Le taux d'IRM anormale est similaire à d'autres séries, puisqu'il y avait 10 anormales sur 13 dans la cohorte hollandaise publiée par Bok en 2012, avec des anomalies assez similaires

²¹.

Les résultats des dosages des marqueurs biologiques confirment l' excellente sensibilité du dosage du 5 AASA (100 % dans cette série), tandis que le dosage de l'acide pipecolique semble moins fiable, notamment si le traitement par pyridoxine est déjà débuté et si le dosage est urinaire.

Sur les 21 cas, 18 ont eu une étude génétique du gène ALDH7A1 : elle retrouve 2 mutations pour 17 cas, une seule pour 1 cas, et il n'y a pas eu d'analyse génétique pour 1 cas.

2 cas ont la mutation classique homozygote c.1195G>C (p.Glu399Gln) mais le phénotype était très différent entre ces deux cas. Le traitement par pyridoxine et le diagnostic est beaucoup plus tardif pour le cas le plus sévère.

Pour 2 cas, il existe une mutation c.818A>T : p .Asn273Ile associée à une autre mutation et dans 1 cas la mutation assez fréquente c.750G>A associé à une autre mutation. Les autres mutations sont propres aux cas présentés.

Dans la mesure où il y a un grand nombre de mutations différentes, avec une variabilité phénotype-génotype, il est difficile d'établir une corrélation entre ces mutations et le phénotype, et donc de proposer un pronostic à partir du type de mutation.

2. Complexité du diagnostic

Ces cas cliniques montrent que le diagnostic d'épilepsie pyridoxino-dépendante est souvent difficile du fait de présentation atypique.

On note que le diagnostic est particulièrement difficile et associé à un très mauvais pronostic cognitif si le début des convulsions est au-delà de 3 mois. Dans ces cas, l'épilepsie pyridoxine-dépendante ne fait clairement pas partie des principales hypothèses diagnostiques des médecins. L'introduction de la pyridoxine se fait en association à d'autres vitamines et avec des médicaments anti-épileptiques. L'imputabilité de la pyridoxine à l'arrêt des crises n'est dans ce contexte pas évident.

Pour les cas 3, 5, 6, 8, 10, 11, 14, 16 et 17, la vitamine B6 est arrêtée rapidement ou plus à distance devant la faible probabilité clinique de pyridoxino-dépendance ou à l'inverse pour prouver ce diagnostic. La réapparition des crises intervient dans les 5- 45 jours, généralement sous la forme d'un état de mal ou d'une crise prolongée.

Une anoxie périnatale est suspectée chez près d'un cas sur 5, et il existe des anomalies de rythme cardiaque fœtal dans près d'un tiers des cas, avec une risque important d'erreur diagnostique, d'autant qu'il peut exister d'authentiques anoxies associées au déficit en antiquitine.

Lors du recueil de données j'ai par ailleurs noté plusieurs cas où la pyridoxine est arrêtée par un médecin d'une autre structure que celui qui l'a débutée. Dans ces cas, le courrier de transfert n'indique pas ce qui motivait la poursuite de ce traitement. Cet arrêt du traitement peut être lié à une méconnaissance des formes atypiques d'épilepsie pyridoxino-dépendante.

Pour éviter ce problème, il semble important d'insister sur la probabilité de ce diagnostic, de l'importance de poursuivre le traitement dans les courriers entre les intervenants.

Les critères cliniques étant souvent peu fiables, il semble également tout à fait licite de réaliser le dosage du 5 AASA ou de l'acide pipecolique dès l'introduction de la pyridoxine, même lorsque le diagnostic semble improbable, et de poursuivre le traitement jusqu'à la réception du résultat indépendamment de la clinique.

3. Diagnostic

Nos cas correspondent majoritairement à des formes atypiques d'épilepsie pyridoxino-dépendante, c'est-à-dire ne répondant pas aux critères de Baxter.

Goutiere et al. ont recommandé en 1985 ⁴⁶ de rechercher le diagnostic d'épilepsie pyridoxine-dépendante en cas de :

- Convulsions d'origine inconnue survenant chez un nouveau-né préalablement décrit comme normal, non prématuré et sans histoire péri-natale
- En cas de récurrence de crises, notamment focales
- Présence de signes d'encéphalopathie (irritabilité, nausées, vomissements, pleurs, agitation) précédant les convulsions
- Epilepsie sévère chez un frère ou une sœur, qui avait souvent conduit au décès lors d'un état de mal
- Consanguinité

Stockler et al. recommandaient en 2011 ⁴ d'envisager ce diagnostic dans les situations suivantes :

- Enfants qui ont présenté des crises qui répondaient partiellement aux antiépileptiques en particulier s'il existe un retard mental ou des difficultés intellectuelles
- Nouveau-nés ayant eu une anoxo-ischémie présentant des crises dont le contrôle est difficile
- Chez les patients ayant une histoire de crise ayant répondu (même partiellement) à la pyridoxine

- Chez tous les enfants de moins de 1 an faisant des crises sans origine malformatrice certaine
- Chez les patients ayant une notion de réponse à l'acide folinique ou un pic inconnu à la chromatographie des acides aminés du LCR

Il semble que ces recommandations ne sont pas appliquées dans certains centres, probablement par méconnaissance de ces formes atypiques d'épilepsies rares.

4. Traitements

Outre le traitement par pyridoxine ou phosphate de pyridoxal, un traitement antiépileptique est nécessaire dans près d'un tiers des cas. Malgré cette association, il existe fréquemment des crises convulsives notamment lors des épisodes fébriles.

Les traitements diététiques décrits dans la littérature sont dans cette série peu utilisés : le régime pauvre en lysine est tenté dans 2 cas. Dans les 2 cas, il a dû être arrêté rapidement arrêté car mal toléré.

Le traitement par acide folinique est essayé chez 4 cas. Il n'a pas eu d'effet significatif, tant sur le plan épileptique que cognitif. Il semble probable qu'il n'améliore certains patients que lorsque le traitement par pyridoxine n'est pas encore débuté.

5. Distribution des cas cliniques

On note que la distribution des différents cas cliniques n'est pas homogène en France avec une sur-représentation du nord et de l'ouest.

Il peut y avoir 3 causes :

- Biais de sélection : les médecins contactés étaient majoritairement situés dans l'ouest. C'est donc la principale hypothèse
- Répartition des malades inégale sur le territoire : les épilepsies pyridoxino-dépendantes seraient plus fréquentes dans le nord-ouest de la France

Si l'on estime la prévalence du déficit en antiquitine à 1/400000 et que l'on considère, qu'il y a environ 10 millions d'enfants de moins de 15 ans en France, on devrait avoir 25 patients ayant cette pathologie âgés de moins de 15 ans.

6. Limites de l'étude

Il s'agit d'une série de cas concernant une pathologie rare. Du fait du faible nombre de cas, il n'est pas possible de faire de statistiques et d'évaluer les facteurs pronostiques significatifs.

Le recueil n'étant très certainement pas exhaustif, il n'est pas possible d'établir avec précision l'incidence de cette pathologie en France. De plus une proportion importante (5/21) correspond à des cas importés, issus de population d'origine immigrée.

L'évaluation du pronostic cognitif est basée sur l'évaluation clinique par le neuropédiatre, et rarement par un bilan neuropsychologique. Il concerne dans plusieurs cas des patients très jeunes (moins de 3 ans). L'évaluation du pronostic cognitif de cette pathologie peut pour ces deux raisons être assez imprécise. Il serait intéressant de réaliser une évaluation neuropsychologique chez tous les patients à l'âge de 8-10 ans afin d'établir avec davantage de précision les éléments pouvant influer le pronostic cognitif, et de vérifier ainsi les observations de cette étude.

Le mode de recrutement peut être responsable d'un biais de suivi : comme j'ai recruté les enfants qui étaient régulièrement suivis, j'ai probablement recruté davantage de formes atypiques, qui nécessitent de fait un suivi rapproché. Les formes typiques ayant une évolution plus simple et ne nécessitant pas forcément de suivi rapproché risquent d'être plus facilement perdues de vue.

7. Perspectives

Le fait d'avoir recensé une proportion certainement très importante des cas de déficit en antiquitine pourrait permettre de créer une cohorte, qui pourrait faire l'objet d'un suivi prospectif décrivant l'évolution clinique (épileptique et cognitive) et les effets des traitements, à l'image des cohortes nord-américaines et hollandaise^{23 21}.

Elle pourrait également être utile pour l'évaluation de nouveaux traitements ou de nouveaux marqueurs biologiques.

Cette série montre que les traitements diététiques sont très peu mis en place en France. Le régime pauvre en lysine a en effet été mis en place chez uniquement 2 cas, et rapidement arrêté pour mauvaise tolérance. Aucun cas n'a bénéficié de la mise en place de la supplémentation en arginine.

La place de ces traitements doit également être reconsidérée. Actuellement elle est discutée assez tardivement, c'est-à-dire après 2 ans, lorsqu'il existe déjà un retard des acquisitions ou que le traitement par pyridoxine est insuffisant pour contrôler l'épilepsie.

Il est probable que les effets de ces régimes pourraient être plus importants et surtout mieux tolérés s'ils étaient débutés plus tôt.

Il semble donc important d'insister auprès des réanimateurs, et des neuropédiatres sur les situations décrites précédemment qui doivent faire réaliser un test à la pyridoxine associé systématiquement à un dosage d'un marqueur biologique (acide pipecolique ou 5AASA). Dans la mesure où le dosage du 5AASA permet le diagnostic de déficit en antiquitine de façon fiable, que le traitement par pyridoxine améliore significativement le pronostic, un dépistage néo-natal sur Guthrie pourrait être discuté si l'incidence se révélait plus importante que ce qui est décrit actuellement.

VI. Conclusion

Ce travail a consisté à reprendre le plus possible de cas d'épilepsie pyridoxine-dépendante français, afin de décrire leur présentation clinique, l'EEG, l'imagerie, les résultats biologiques, et d'établir une corrélation avec le devenir épileptique et cognitif.

Ces résultats montrent que les formes atypiques, c'est-à-dire les formes pour lesquels les critères de Baxter ne sont pas présents, sont très importantes, de moins bon pronostic et très certainement sous diagnostiquées.

Il existe un réel intérêt à tester la pyridoxino-sensibilité des épilepsies ayant débutées avant l'âge de 1 an, lorsqu'elle est pharmaco-résistante (c'est à dire non contrôlée par une monothérapie antiépileptique), et qu'il n'existe pas de cause certaine.

L'évaluation clinique de l'efficacité du traitement par pyridoxine étant parfois très délicate, il est indispensable de l'accompagner d'un test biologique, comme le dosage urinaire de l'acide pipecolique ou du 5 AASA.

Le traitement par pyridoxine doit être le plus rapide possible, puisque le pronostic cognitif semble lié à la précocité de l'introduction de la pyridoxine.

En cas de réponse à la pyridoxine, associé une élévation du marqueur biologique, une étude du gène ALDH7A1 pourra être réalisée. En cas de réponse partielle ou d'absence de réponse à la pyridoxine sans élévation des marqueurs biologiques, un test au phosphate de pyridoxal pourra être tenté dans l'hypothèse d'un déficit en PNPO.

Lorsque le diagnostic d'épilepsie pyridoxino-dépendante par déficit en antiquitine est posé, un suivi clinique spécialisé est indispensable afin de détecter précocement les complications, en particulier le retard des acquisitions.

En cas de contrôle insuffisant de l'épilepsie par la pyridoxine et/ou installation d'un retard, un traitement diététique devra être rapidement discuté avec la famille. Le régime pauvre en lysine est le mieux documenté, mais est certainement plus lourd à mettre en place, notamment s'il est mis en place assez tard. L'efficacité de la supplémentation en arginine est moins bien connue, mais semble plus simple à mettre en place.

VII. Bibliographie

1. Tich, S. N. T. [Clinical analysis of paroxysmal motor phenomena in the neonate]. *Arch. Pédiatrie Organe Off. Société Fr. Pédiatrie* **18 Suppl 2**, S49–55 (2011).
2. Loman, A. M. W., Ter Horst, H. J., Lambrechtsen, F. A. C. P. & Lunsing, R. J. Neonatal seizures: Aetiology by means of a standardized work-up. *Eur. J. Paediatr. Neurol. EJPN Off. J. Eur. Paediatr. Neurol. Soc.* (2014). doi:10.1016/j.ejpn.2014.01.014
3. HUNT, A. D., Jr, STOKES, J., Jr, McCRRORY, W. W. & STROUD, H. H. Pyridoxine dependency: report of a case of intractable convulsions in an infant controlled by pyridoxine. *Pediatrics* **13**, 140–145 (1954).
4. Stockler, S. *et al.* Pyridoxine dependent epilepsy and antiquitin deficiency: clinical and molecular characteristics and recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Mol. Genet. Metab.* **104**, 48–60 (2011).
5. Combs Jr, G. F. in *The Vitamins (Fourth Edition)* (ed. Combs, G. F.) 309–323 (Academic Press, 2012). at <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978012381980200013X>>
6. Foundation, I. L. S. I.-N. *Present Knowledge in Nutrition*. (Nutrition Foundation, 1996).
7. Surtees, R., Mills, P. & Clayton, P. Inborn errors affecting vitamin B₆ metabolism. *Future Neurol.* **1**, 615–620 (2006).
8. COURSIN, D. B. Convulsive seizures in infants with pyridoxine-deficient diet. *J. Am. Med. Assoc.* **154**, 406–408 (1954).
9. Tsuji, T., Okumura, A., Ozawa, H., Ito, M. & Watanabe, K. Current treatment of West syndrome in Japan. *J. Child Neurol.* **22**, 560–564 (2007).
10. Pietz, J. *et al.* Treatment of infantile spasms with high-dosage vitamin B6. *Epilepsia* **34**, 757–763 (1993).

11. Ohtahara, S., Yamatogi, Y. & Ohtsuka, Y. Vitamin B6 treatment of intractable seizures. *Brain Dev.* **33**, 783–789 (2011).
12. Brousse, G. *et al.* Alteration of glutamate/GABA balance during acute alcohol withdrawal in emergency department: a prospective analysis. *Alcohol Alcohol. Oxf.* **47**, 501–508 (2012).
13. Lonlay, P. de *et al.* *Prise en charge médicale et diététique des maladies héréditaires du métabolisme.* (Springer Science & Business, 2013).
14. Farrant, R. D., Walker, V., Mills, G. A., Mellor, J. M. & Langley, G. J. Pyridoxal phosphate de-activation by pyrroline-5-carboxylic acid. Increased risk of vitamin B6 deficiency and seizures in hyperprolinemia type II. *J. Biol. Chem.* **276**, 15107–15116 (2001).
15. Mills, P. B. Neonatal epileptic encephalopathy caused by mutations in the PNPO gene encoding pyridox(am)ine 5'-phosphate oxidase. *Hum. Mol. Genet.* **14**, 1077–1086 (2005).
16. Pearl, P. L. *et al.* Partial Pyridoxine Responsiveness in PNPO Deficiency. *JIMD Rep.* **9**, 139–142 (2013).
17. Wang, H.-S. Pyridoxal phosphate is better than pyridoxine for controlling idiopathic intractable epilepsy. *Arch. Dis. Child.* **90**, 512–515 (2005).
18. Mills, P. B. *et al.* Epilepsy due to PNPO mutations: genotype, environment and treatment affect presentation and outcome. *Brain J. Neurol.* (2014).
doi:10.1093/brain/awu051
19. Michaud, J. L. *et al.* The genetic landscape of infantile spasms. *Hum. Mol. Genet.* **23**, 4846–4858 (2014).
20. Plecko, B. *et al.* Pyridoxine responsiveness in novel mutations of the PNPO gene. *Neurology* **82**, 1425–1433 (2014).

21. Bok, L. A. *et al.* Long-term outcome in pyridoxine-dependent epilepsy: Long-Term Outcome in Pyridoxine-Dependent Epilepsy. *Dev. Med. Child Neurol.* **54**, 849–854 (2012).
22. Baxter, P. Epidemiology of pyridoxine dependent and pyridoxine responsive seizures in the UK. *Arch. Dis. Child.* **81**, 431–433 (1999).
23. Basura, G. J., Hagland, S. P., Wiltse, A. M. & Gospe, S. M. Clinical features and the management of pyridoxine-dependent and pyridoxine-responsive seizures: review of 63 North American cases submitted to a patient registry. *Eur. J. Pediatr.* **168**, 697–704 (2008).
24. Bok, L. A. *et al.* The EEG response to pyridoxine-IV neither identifies nor excludes pyridoxine-dependent epilepsy. *Epilepsia* **51**, 2406–2411 (2010).
25. Gospe Jr, S. M. Neonatal vitamin-responsive epileptic encephalopathies. *Chang Gung Med J* **33**, 1–12 (2010).
26. Gutiérrez, M. C. & Delgado-Coello, B. A. Influence of pipecolic acid on the release and uptake of [³H]GABA from brain slices of mouse cerebral cortex. *Neurochem. Res.* **14**, 405–408 (1989).
27. Brocker, C. *et al.* Aldehyde dehydrogenase 7A1 (ALDH7A1) is a novel enzyme involved in cellular defense against hyperosmotic stress. *J. Biol. Chem.* **285**, 18452–18463 (2010).
28. Guo, Y. *et al.* Genome-wide association study identifies ALDH7A1 as a novel susceptibility gene for osteoporosis. *PLoS Genet.* **6**, e1000806 (2010).
29. Jansen, L. A. *et al.* Glial localization of antiquitin: Implications for pyridoxine-dependent epilepsy: Glial Antiquitin. *Ann. Neurol.* **75**, 22–32 (2014).
30. Scharer, G. *et al.* The genotypic and phenotypic spectrum of pyridoxine-dependent epilepsy due to mutations in ALDH7A1. *J. Inherit. Metab. Dis.* **33**, 571–581 (2010).

31. Holmes, G. L. What is more harmful, seizures or epileptic EEG abnormalities? Is there any clinical data? *Epileptic Disord. Int. Epilepsy J. Videotape* **16 Suppl 1**, 12–22 (2014).
32. Holmes, G. L. EEG abnormalities as a biomarker for cognitive comorbidities in pharmacoresistant epilepsy. *Epilepsia* **54 Suppl 2**, 60–62 (2013).
33. Van Karnebeek, C. D. M. *et al.* Lysine restricted diet for pyridoxine-dependent epilepsy: First evidence and future trials. *Mol. Genet. Metab.* **107**, 335–344 (2012).
34. Naasan, G., Yabroudi, M., Rahi, A. & Mikati, M. A. Electroencephalographic changes in pyridoxine-dependant epilepsy: new observations. *Epileptic Disord. Int. Epilepsy J. Videotape* **11**, 293–300 (2009).
35. Ville, D., Ginguene, C., Marignier, S., Portes, V. des & de Bellescize, J. Early diagnosis of pyridoxine-dependent epilepsy: Video-EEG monitoring and biochemical and genetic investigation. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* **17**, 676–680 (2013).
36. Poretti, A. *et al.* Neonatal neuroimaging findings in inborn errors of metabolism. *J. Magn. Reson. Imaging* **37**, 294–312 (2013).
37. Mills, P. B. *et al.* Mutations in antiquitin in individuals with pyridoxine-dependent seizures. *Nat. Med.* **12**, 307–309 (2006).
38. Smith, M. Neonatal seizures after use of pyridoxine in pregnancy. *The Lancet* **353**, 1940–1941 (1999).
39. Baxter, P. & Aicardi, J. Neonatal seizures after pyridoxine use. *The Lancet* **354**, 2082–2083 (1999).
40. Van Karnebeek, C. D. M. *et al.* Lysine-Restricted Diet as Adjunct Therapy for Pyridoxine-Dependent Epilepsy: The PDE Consortium Consensus Recommendations. *JIMD Rep.* **15**, 47–57 (2014).

41. O'Kane, R. L. *et al.* Cationic amino acid transport across the blood-brain barrier is mediated exclusively by system y+. *Am. J. Physiol. - Endocrinol. Metab.* **291**, E412–E419 (2006).
42. Mercimek-Mahmutoglu, S. *et al.* Novel therapy for pyridoxine dependent epilepsy due to ALDH7A1 genetic defect: l-arginine supplementation alternative to lysine-restricted diet. *Eur. J. Paediatr. Neurol. EJPN Off. J. Eur. Paediatr. Neurol. Soc.* (2014). doi:10.1016/j.ejpn.2014.07.001
43. Nicolai, J., van Kranen-Mastenbroek, V. H. J. M., Wevers, R. A., Hurkx, W. A. P. T. & Vles, J. S. H. Folinic Acid-Responsive Seizures Initially Responsive to Pyridoxine. *Pediatr. Neurol.* **34**, 164–167 (2006).
44. Gallagher, R. C. *et al.* Folinic acid-responsive seizures are identical to pyridoxine-dependent epilepsy. *Ann. Neurol.* **65**, 550–556 (2009).
45. Baxter, P. Pyridoxine-dependent and pyridoxine-responsive seizures. *Dev. Med. Child Neurol.* **43**, 416–420 (2001).
46. Goutières, F. & Aicardi, J. Atypical presentations of pyridoxine-dependent seizures: a treatable cause of intractable epilepsy in infants. *Ann. Neurol.* **17**, 117–120 (1985).