

### III. Méthodologie

#### 1. Critère de recrutement

Tous les patients décrits dans cette série remplissent les critères cliniques d'épilepsie pyridoxino-sensible certaine <sup>23</sup> 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 récurrence 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 aînée épilepsie pyridoxino-sensible	non	Amniocentèse pour marqueurs sériques du 1 <sup>e</sup> 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		1e 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	hémicorpoelles droites et gauches, ou généralisées
3	résiste à phénobarbital, diazepam et prophénytoïne	apparition de vomissements, puis récurrence 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	récurrence 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			déviations 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 généralisées 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, hémicorpoelles 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, hémicorpoelles gauche puis droit
13	efficacité partielle du carbamazépine	non testé	non	crise généralisée tonico-clonique, crise partielle : clonies du membre supérieur droit, clonies des 2 mains
14	résistant à diazepam, valproate, carbamazépine, epanutin	réapparition des crises	non	crise convulsive tonico-clonique généralisée
15	pharmacorésistant	non testé	oui	crise hémicorpoelle droite ou gauche
16	inefficacité du dihydantoin	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, hémicorpoelles, myoclonies erratiques
20	résistent à phénobarbital, phénytoïne, diazepam	réapparition des crises 7 jours plus tard	non	Généralisées ou hémicorpoelles
21	Non essayé	Non testé	non	clonies des membres supérieurs, révolutions 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 a 2a 2 mois, à 3a ½ dit quelques mots	pas de scolarisation
12	non	oui	La marche est acquise à 18 mois. A22 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 tripode	
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 12mois, 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 sanglantes, 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, hypertonie 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, parcours scolaire

cas	EEG avant B6	EEG après B6	Imagerie
1	organisation correcte du sommeil pour l'âge. Quelques éléments theta aigus rolandiques 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 vermiennne
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 arachnoïdien 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 tentorial avec un pic de choline à la spectroscopie
9		rare ondes lentes theta postérieures	
10	tracé altéré avec des ondes lentes delta très amples, avec présence de crises polymorphes, puis hypersyrythmie		un kyste arachnoïdien de la fosse postérieure refoulant l'hémisphère cérébelleux droit associé à une atrophie corticale débutante et un corps calleux hypotrophique, 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 anoxo-ischémiques périnatales, il existe un petit signal normal au niveau de la substance blanche périventriculaire, 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, temporale 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 <sup>e</sup> mois : images ischémo-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 µM/l	c.787+5G>A, 2 <sup>e</sup> mutation non retrouvée
3		plasmatique à 32 µmol/l, urines 131 µmol/mol de creat, LCR 5 µmol/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	Urines 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 µmol/l (0 – 0.1)		c.1251delinsAAA : p.Phe417LeufsX8 homozygote
13		l'acide pipecolique plasmatique : 16.4 µM/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 µM/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	Urines : 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 réalisé

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 µmol/l)

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

Norme acide pipecolique plasmatique (0.54 – 2.46 µmol /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 récurrence 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-tentorial (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 15 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, aucuns 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.