

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 glucose⁴. Il est en outre un élément indispensable à la transformation du glutamate en GABA par la glutamate-déshydrogénase².

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 glycosylée⁵. 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.175 ⁶

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 proches ¹⁵. 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 incomplète ¹⁶ 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 infantiles ¹⁷, suggérant l'implication du gène PNPO dans des épilepsies sortant du cadre des épilepsies néonatales.

Une étude récente publiée par Mills en 2014 ¹⁸ 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 infantiles ¹⁹.

Le critère classique d'inefficacité de la pyridoxine n'est pas non plus un critère fiable, puisque une étude ²⁰ 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 monitoring 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 scope 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 dépendante ²⁴.

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 -piperidine 6-carboxylate. (P6C) qui est en équilibre avec la L alpha amino adipic acide 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 antiquitine ²⁵. 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 amino adipic acide 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'épilepsie ²⁶. 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 lipidique ²⁷. L'implication clinique de ces autres voies métabolique 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-dépendante ²⁸.

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

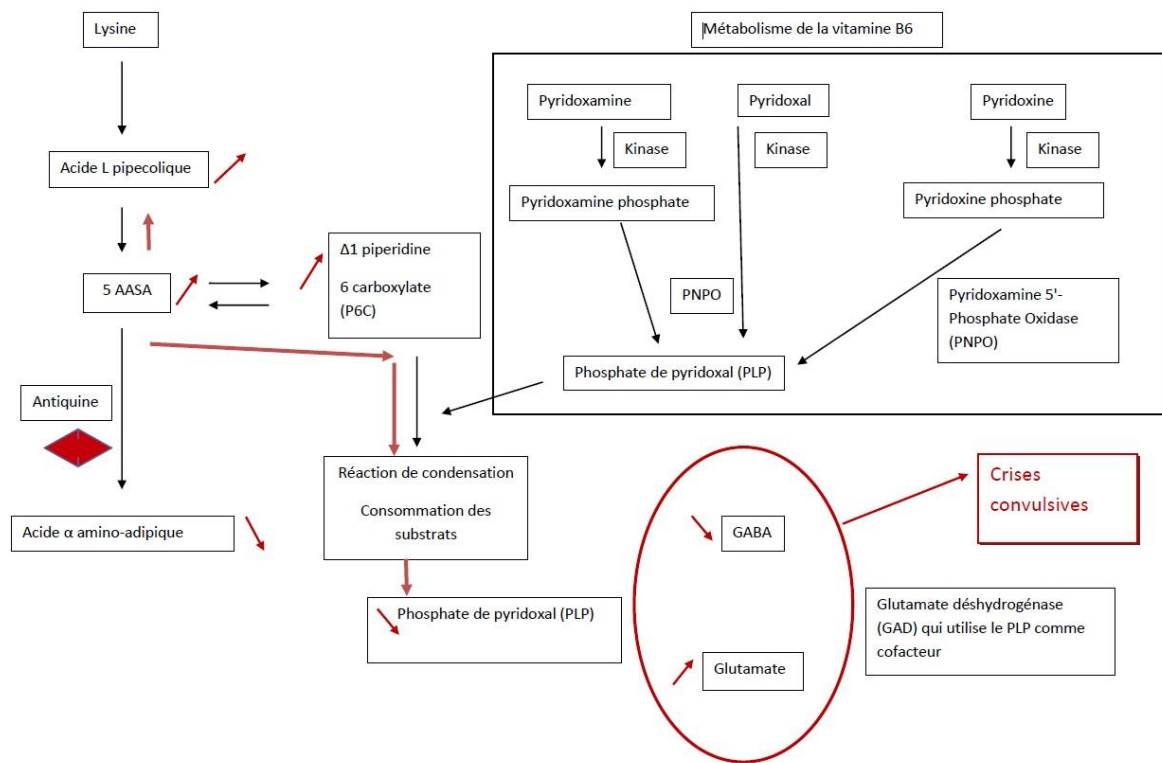


Figure 1 : schéma représentant le métabolisme de la vitamine B6 et sa relation avec le métabolisme de la lysine expliquant les épilepsies B6-dépendantes

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 récurrence 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 adjuvant.

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 creatinine 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 péroxysomales, 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 diagnostique ne se conçoit donc qu'avant le traitement par pyridoxine.

Le dosage urinaire est moins fiable pour un but diagnostique, 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.

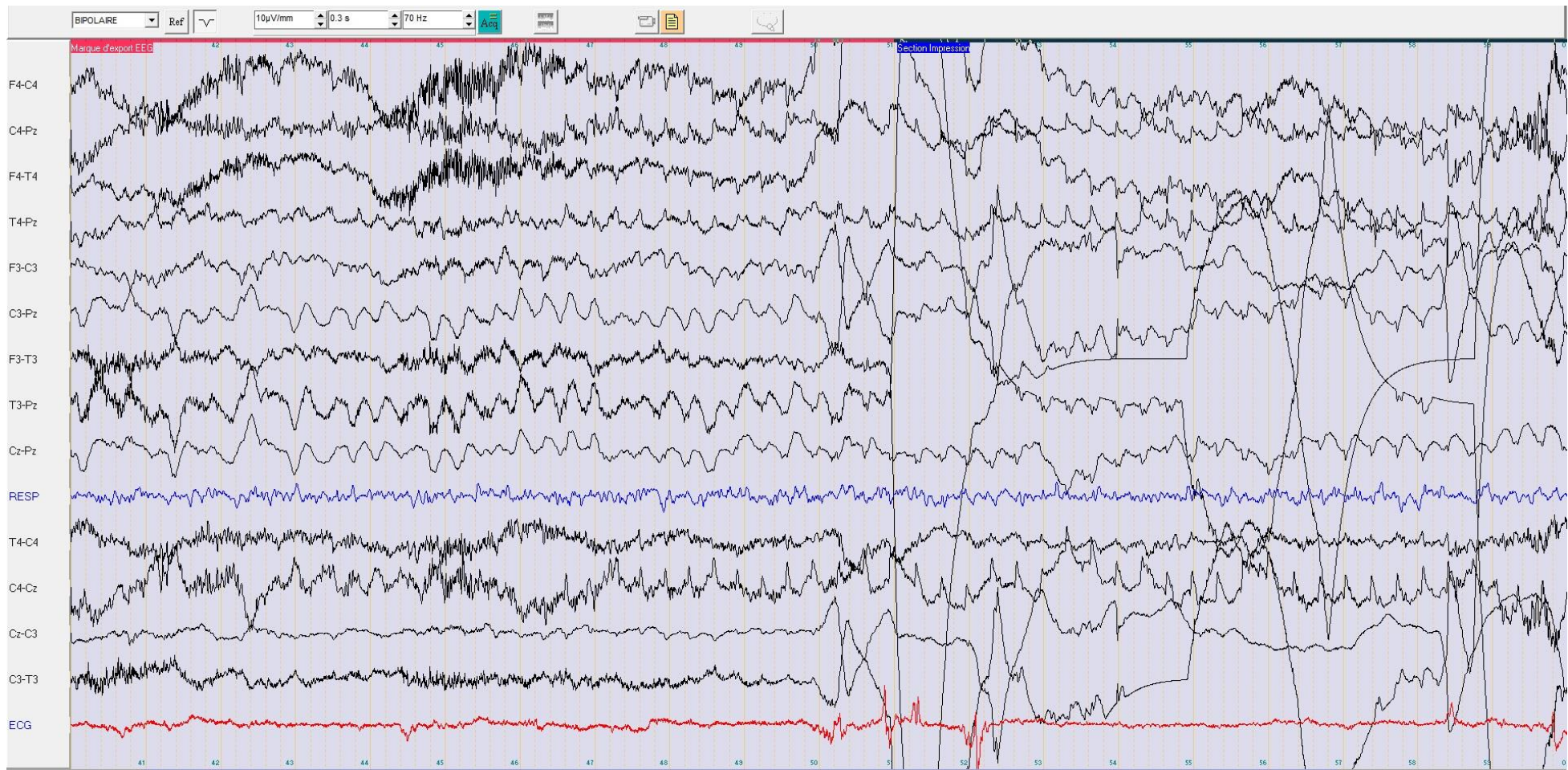


Figure 2 : EEG 8 électrodes réalisé chez un patient atteint de déficit en antiquitine. Il montre une crise se manifestant par des ondes lentes à 3 Hz prédominantes dans les régions centrales

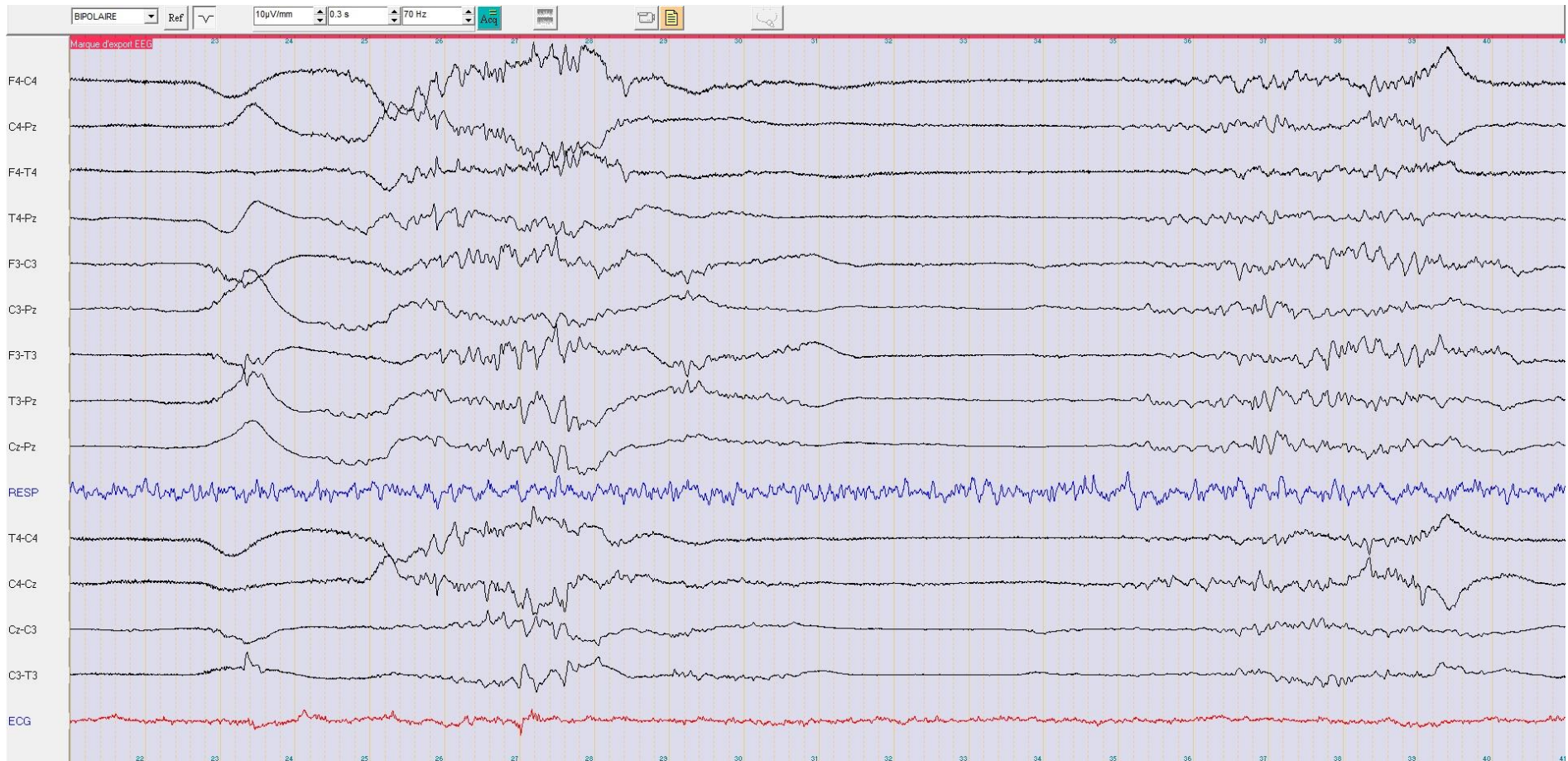


Figure 3 : EEG 8 électrodes réalisé chez un patient atteint de déficit en antiquitine. Activité discontinue avec intervalle inter bouffées d'environ 6 secondes.

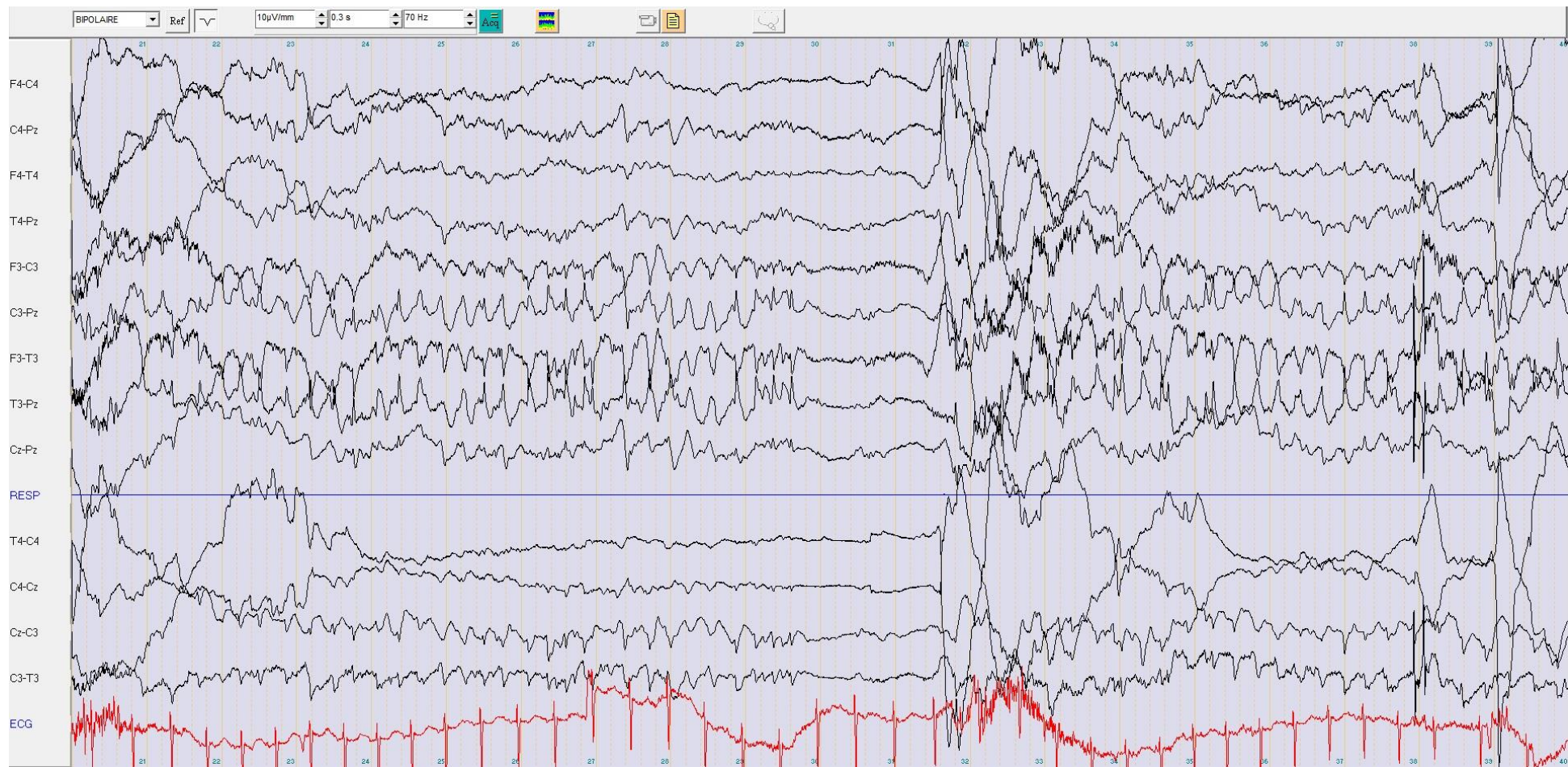


Figure 4 : EEG 8 électrodes réalisé chez un patient atteint de déficit en antiquitine. Tracé montrant une crise temporelle gauche.

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 arachnoïdien.
- 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'antiquine 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 scope en milieu de réanimation car il existe un risque malaise sévère avec apnée et si possible sous monitoring 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 hyperthermique⁴.

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 pyridoxine ¹⁷. 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 coûteux.

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 seule ³³.

Sur le plan biologique il existe une diminution des métabolites toxiques de la dégradation de la lysine. Ce régime est en outre plutôt bien toléré³³, surtout s'il est commencé tôt.

La prise en charge thérapeutique de cette pathologie a fait récemment l'objet de recommandations par le PDE consortium⁴⁰, 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'ornithine⁴¹. 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 cognitives⁴².

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 *ALDH7A1*.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 prélèvements 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 pipécolique. 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 antivitamine 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.



