

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)
Epilepsies vitamino-sensibles
Argumentaire

CENTRES DE RÉFÉRENCE DES ÉPILEPSIES RARES
(CRMR Marseille et CRMR Lille)

Avril 2022

Ce travail a été coordonné par les centres de référence :
Epilepsies rares (Marseille et Lille)

Il a servi de base à l'élaboration du PNDS Epilepsies vitamino-sensibles.

Sommaire

1	Epilepsies sensibles à la vitamine B6	5
2	Epilepsies sensibles à la vitamine B8.....	36
3	Convulsions sensibles à la vitamine B9.....	44
	Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles.....	49
	Annexe 2. Liste des participants.....	50
	Annexe 3 Références bibliographiques.....	51

Préambule

Le PNDS sur les épilepsies vitamino-sensibles a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr). Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

1 Convulsions sensibles à la vitamine B6

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Coughlin CR, Tseng LA, Abdenur JE, Ashmore C, Boemer F, Bok LA, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of pyridoxine-dependent epilepsy due to α -aminoacidic semialdehyde dehydrogenase deficiency. J Inher Metab Dis. janv 2021;44(1):178-92.	Réévaluer et mettre à jour les recommandations concernant le diagnostic, le traitement et le suivi des patients présentant un déficit en antiquitine	Oui, Publications uniquement en anglais, entre 2005 et 2019, patients présentant un déficit en antiquitine	Oui, consortium PDE mis en place en 2010 incluant des neuropédiatres, des neurologues, des pédiatres métaboliciens, des généticiens biochimistes, des généticiens cliniciens, des biologistes et des diététiciens métaboliciens (29 institutions, 16 pays)	Oui, représentants des patients au sein du consortium	Patients présentant un déficit en antiquitine	Niveau de preuve : A : Niveau de preuve très élevé - B. Niveau de preuve moyen - C : Niveau de preuve faible - D : Niveau de preuve très faible Force des recommandations : 1 : Forte - 2 : Recommandation conditionnelle 1. PDE-ALDH7A1 est causé par une mutation biallélique du gène <i>ALDH7A1</i>. Les mutations de ce gène sont associées à une activité réduite de la α-aminoacidic semialdehyde dehydrogenase (α-AASA) et génère l'accumulation d'acide pipécolique, de Δ-piperidine-6-carboxylate (Δ-P6C) et α-AASA. Niveau de preuve : B Force de la recommandation : 1 2. PDE-ALDH7A est une maladie rare avec une incidence de 1 :65000 à 1 :250000 naissances vivantes. PDE-ALDH7A1 est connue chez plusieurs entités ethniques. >98% des patients présentent une mutation biallélique. Niveau de preuve : C Force de la recommandation : 1

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Population s et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Coughlin CR, Tseng LA, Abdenur JE, Ashmore C, Boemer F, Bok LA, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of pyridoxine-dependent epilepsy due to α -aminoacidic semialdehyde dehydrogenase deficiency. J Inherit Metb Dis. janv 2021;44(1):178-92.	Réévaluer et mettre à jour les recommandations concernant le diagnostic, le traitement et le suivi des patients présentant un déficit en antiquitine	Oui, Publications uniquement en anglais, entre 2005 et 2019, patients présentant un déficit en antiquitine	Oui, consortium PDE mis en place en 2010 incluant des neuropédiatres, des neurologues, des pédiatres métaboliciens, des généticiens biochimistes, des généticiens cliniciens, des biologistes et des diététiciens métaboliciens (29 institutions, 16 pays)	Oui, représentants des patients au sein du consortium	Patients présentant un déficit en antiquitine	3.PDE-ALDH7A est caractérisée par une encéphalopathie épileptique avec différents degrés de déficience intellectuelle ou retard développemental Niveau de preuve : C Force de la recommandation : 1 4. Les patients avec PDE-ALDH7A1 peuvent présenter des convulsions en dehors de la période néonatale. Niveau de preuve : B Force de la recommandation : 1 5. Tous les individus présentant des convulsions inexpliquées doivent être testés pour PDE-ALDH7A1. Niveau de preuve : C Force de la recommandation : 2 6. α-AASA et Δ-P6C sont les biomarqueurs diagnostiques qui peuvent être mesurés dans l'urine, le sang ou le LCR. L'acide pipécolique est élevé chez la plupart des patients PDE-ALDH7A. Les biomarqueurs α-AASA/ Δ-P6C peuvent être utilisés seuls ou en combinaison avec d'autres biomarqueurs. Niveau de preuve : B Force de la recommandation : 1

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Coughlin CR, Tseng LA, Abdenur JE, Ashmore C, Boemer F, Bok LA, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of pyridoxine-dependent epilepsy due to α -aminoacidic semialdehyde dehydrogenase deficiency. J Inherit Metab Dis. janv 2021;44(1):178-92.	Réévaluer et mettre à jour les recommandations concernant le diagnostic, le traitement et le suivi des patients présentant un déficit en antiquitine	Oui, Publications uniquement en anglais, entre 2005 et 2019, patients présentant un déficit en antiquitine	Oui, consortium PDE mis en place en 2010 incluant des neuropédiatres, des pédiatres métaboliciens, des généticiens biochimistes, des généticiens cliniciens, des biologistes et des diététiciens métaboliciens (29 institutions, 16 pays)	Oui, représentants des patients au sein du consortium	Patients présentant un déficit en antiquitine	7. L'analyse génétique du gène <i>ALDH7A1</i> est requise pour confirmer la pathologie car ces biomarqueurs sont également élevés dans le déficit en sulfite oxydase. Niveau de preuve : D Force de la recommandation : 1 8. Des variants bialléliques pathogènes est sont en corrélation avec le diagnostic de PDE-ALDH7A1. L'analyse génétique est la seule méthode fiable permettant l'identification de porteurs dans une famille et le diagnostic prénatal. Les analyses devraient être complétées par des analyses biologiques quand un seul variant pathogène est identifié ou que le variant est méconnu. Niveau de preuve : B Force de la recommandation : 1 9. Tous les patients PDE-ALDH7A1 devraient être traités avec de la pyridoxine. Niveau de preuve : B Force de la recommandation : 1 + review sur la physiopathologie de la maladie

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Coughlin CR, Tseng LA, Abdenur JE, Ashmore C, Boemer F, Bok LA, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of pyridoxine-dependent epilepsy due to α - aminoacidic semialdehyde dehydrogenase deficiency. J Inherit Metab Dis. janv 2021;44(1):178-92.	Réévaluer et mettre à jour les recommandations concernant le diagnostic, le traitement et le suivi des patients présentant un déficit en antiquitine	Oui, Publications uniquement en anglais, entre 2005 et 2019, patients présentant un déficit en antiquitine	Oui, consortium PDE mis en place en 2010 incluant des neuropédiatres, des neurologues, des pédiatres métaboliciens, des généticiens biochimistes, des généticiens cliniciens, des biologistes et des diététiciens métaboliciens (29 institutions, 16 pays)	Oui, représentants des patients au sein du consortium	Patients présentant un déficit en antiquitine	10. Les thérapies de réduction de l'apport en lysine sont associées avec une amélioration du pronostic sur le long terme. La prise en charge thérapeutique comprend la supplémentation en pyridoxine, associée à un régime pauvre en lysine ou une supplémentation en arginine ou une combinaison des trois (thérapie triple). Niveau de preuve : C Force de la recommandation : 2 11. Tous les nouveau-nés PDE-ALDH7A1 devraient être traités avec 100 mg/jour de pyridoxine. Les enfants de moins de 2 ans devraient être traités avec 30mg/kg/jour sans dépasser 300 mg/jour. Niveau de preuve : D Force de la recommandation : 2 12. Tous les nouveau-nés et enfants de moins de deux ans atteints de PDE-ALDH7A1 devraient bénéficier d'un régime thérapeutique pauvre en lysine. Niveau de preuve : D Force de la recommandation : 1

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Coughlin CR, Tseng LA, Abdenur JE, Ashmore C, Boemer F, Bok LA, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of pyridoxine-dependent epilepsy due to α -aminoacidipic semialdehyde dehydrogenase deficiency. J Inherit Metab Dis. janv 2021;44(1):178-92.	Réévaluer et mettre à jour les recommandations concernant le diagnostic, le traitement et le suivi des patients présentant un déficit en antiquitine	Oui, Publications uniquement en anglais, entre 2005 et 2019, patients présentant un déficit en antiquitine	Oui, consortium PDE mis en place en 2010 incluant des neuropédiatres, des neurologues, des pédiatres métaboliciens, des généticiens biochimistes, des généticiens cliniciens, des biologistes et des diététiciens métaboliciens (29 institutions, 16 pays)	Oui, représentants des patients au sein du consortium	Patients présentant un déficit en antiquitine	13. Chez les nouveau-nés et les enfants de moins de deux ans, le régime contrôlé en lysine devrait comprendre une supplémentation en AA appauvrie en lysine dans le but de maintenir un apport total en protéines suffisant et une concentration plasmatique en lysine basse. Niveau de preuve : D Force de la recommandation : 1 14. Chez les nouveau-nés et enfants de moins de deux ans, la supplémentation en arginine devrait être démarrée à une dose de 200 mg/kg/jour que l'arginine soit introduite seule ou en combinaison avec un régime pauvre en lysine. Niveau de preuve : D Force de la recommandation : 2 15. Les enfants et adolescents PDE-ALDH7A1 devraient être traités avec une dose moyenne de 20 mg/kg/jour (5-30 mg/kg/jour) sans dépasser 500mg/jour. Niveau de preuve : D Force de la recommandation : 1

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Coughlin CR, Tseng LA, Abdenur JE, Ashmore C, Boemer F, Bok LA, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of pyridoxine-dependent epilepsy due to α -aminoacidic semialdehyde dehydrogenase deficiency. J Inher Metab Dis. janv 2021;44(1):178-92.	Réévaluer et mettre à jour les recommandations concernant le diagnostic, le traitement et le suivi des patients présentant un déficit en antiquitine	Oui, Publications uniquement en anglais, entre 2005 et 2019, patients présentant un déficit en antiquitine	Oui, consortium PDE mis en place en 2010 incluant des neuropédiatres, des neurologues, des pédiatres métaboliciens, des généticiens biochimistes, des généticiens cliniciens, des biologistes et des diététiciens métaboliciens (29 institutions, 16 pays)	Oui, représentants des patients au sein du consortium	Patients présentant un déficit en antiquitine	16. Le régime pauvre en lysine devrait être proposé à tous les enfants et adolescents. Le régime devrait être introduit chez tous les enfants et adolescents présentant un retard cognitif, des troubles du comportement ou un mauvais contrôle des convulsions. Niveau de preuve : D Force de la recommandation : 2 17. Chez les enfants et adolescents, le régime pauvre en lysine devrait comprendre une supplémentation en AA sans lysine. Si ce type de supplémentation est mal toléré, l'appauvrissement du régime en lysine peut être atteint en réduisant l'apport total protéique en ciblant le minimum des recommandations nutritionnelles par rapport à l'âge de l'enfant Niveau de preuve : D Force de la recommandation : 2

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Coughlin CR, Tseng LA, Abdenur JE, Ashmore C, Boemer F, Bok LA, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of pyridoxine-dependent epilepsy due to α -amino adipic semialdehyde dehydrogenase deficiency. J Inherit Metab Dis. janv 2021;44(1):178-92.	Réévaluer et mettre à jour les recommandations concernant le diagnostic, le traitement et le suivi des patients présentant un déficit en antiquitine	Oui, Publications uniquement en anglais, entre 2005 et 2019, patients présentant un déficit en antiquitine	Oui, consortium PDE mis en place en 2010 incluant des neuropédiatres, des neurologues, des pédiatres métaboliciens, des généticiens biochimistes, des généticiens cliniciens, des biologistes et des diététiciens métaboliciens (29 institutions, 16 pays)	Oui, représentants des patients au sein du consortium	Patients présentant un déficit en antiquitine	18. Pas de consensus au sein du consortium concernant la dose d'arginine à introduire chez l'enfant et l'adolescent (Dose suggérée qui n'a pas abouti à un accord : 200 mg/kg/jour avec un maximum de 600 mg/kg/jour). 19. Tous les adultes PDE-ALDH7A1 devraient être traités avec 200-500 mg/jour de pyridoxine Niveau de preuve : D Force de la recommandation : 2 20. Le régime pauvre en lysine devrait être proposé à tous les adultes PDE-ALDH7A1. Le régime devrait être introduit chez tous les adultes présentant un retard cognitif, des troubles du comportement ou un faible contrôle des convulsions. Niveau de preuve : D Force de la recommandation : 2 21. Chez les adultes, l'appauvrissement du régime en lysine devrait être réalisé en limitant l'apport total en protéine en ciblant le minimum journalier recommandé pour l'âge du patient. Niveau de preuve : D Force de la recommandation : 1

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Coughlin CR, Tseng LA, Abdenur JE, Ashmore C, Boemer F, Bok LA, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of pyridoxine-dependent epilepsy due to α -aminoacidic semialdehyde dehydrogenase deficiency. J Inherit Metab Dis. janv 2021;44(1):178-92.	Réévaluer et mettre à jour les recommandations concernant le diagnostic, le traitement et le suivi des patients présentant un déficit en antiquitine	Oui, Publications uniquement en anglais, entre 2005 et 2019, patients présentant un déficit en antiquitine	Oui, consortium PDE mis en place en 2010 incluant des neuropédiatres, des neurologues, des pédiatres métaboliciens, des généticiens biochimistes, des généticiens cliniciens, des biologistes et des diététiciens métaboliciens (29 institutions, 16 pays)	Oui, représentants des patients au sein du consortium	Patients présentant un déficit en antiquitine	22. Chez les adultes, la supplémentation en arginine devrait être démarrée à 4g/m²/jour avec un maximum à 5,5 g/m²/jour Niveau de preuve : D Force de la recommandation : 2 23. Tous les patients traités avec une supplémentation en pyridoxine devraient bénéficier d'une évaluation clinique d'une neuropathie périphérique comprenant une évaluation des réflexes tendineux profonds. Les patients recevant plus de 500 mg/jour présentent un risque plus élevé de développer une neuropathie périphérique et une évaluation par EMG est recommandée. Niveau de preuve : C Force de la recommandation : 2 24. Une réévaluation régulière des concentrations plasmatiques en acides aminés doit être réalisée chez tous les patients traités par régime pauvre en lysine (au minimum tous les 3 mois pour les enfants de moins de 3 ans et tous les 6 mois pour les enfants de plus de 3 ans). Niveau de preuve : D Force de la recommandation : 1

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Coughlin CR, Tseng LA, Abdenur JE, Ashmore C, Boemer F, Bok LA, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of pyridoxine-dependent epilepsy due to α -aminoacidipic semialdehyde dehydrogenase deficiency. J Inherit Metab Dis. janv 2021;44(1):178-92.	Réévaluer et mettre à jour les recommandations concernant le diagnostic, le traitement et le suivi des patients présentant un déficit en antiquitine	Oui, Publications uniquement en anglais, entre 2005 et 2019, patients présentant un déficit en antiquitine	Oui, consortium PDE mis en place en 2010 incluant des neuropédiatres, des neurologues, des pédiatres métaboliciens, des généticiens biochimistes, des généticiens cliniciens, des biologistes et des diététiciens métaboliciens (29 institutions, 16 pays)	Oui, représentants des patients au sein du consortium	Patients présentant un déficit en antiquitine	25. Les biomarqueurs α-AASA et Δ-P6C doivent être recontrôlés dans le sang et les urines tous les 6-12 mois pour vérifier l'efficacité du traitement. Niveau de preuve : D Force de la recommandation : 2 26. En cas de ponction lombaire, les taux d' α-AASA, de Δ-P6C, de phosphate de pyridoxal, d'acide pipécolique, de neurotransmetteurs et d'acides aminés devraient être contrôlés dans le but de vérifier l'efficacité du traitement. Niveau de preuve : D Force de la recommandation : 2 27. Tous les patients PDE-ALDH7A1 devraient bénéficier d'évaluation neuro-développementale afin de vérifier l'efficacité du traitement. Les évaluations devraient toujours être réalisées par rapport à l'âge du patient, démarrées au moment du diagnostic et répétées lors de l'entrée à l'école ou en cas de suspicion de retard développemental. Niveau de preuve : D Force de la recommandation : 1

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Coughlin CR, Tseng LA, Abdenur JE, Ashmore C, Boemer F, Bok LA, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of pyridoxine-dependent epilepsy due to α -aminoadipic semialdehyde dehydrogenase deficiency. J Inherit Metab Dis. janv 2021;44(1):178-92.	Réévaluer et mettre à jour les recommandations concernant le diagnostic, le traitement et le suivi des patients présentant un déficit en antiquitine	Oui, Publications uniquement en anglais, entre 2005 et 2019, patients présentant un déficit en antiquitine	Oui, consortium PDE mis en place en 2010 incluant des neuropédiatres, des neurologues, des pédiatres métaboliciens, des généticiens biochimistes, des généticiens cliniciens, des biologistes et des diététiciens métaboliciens (29 institutions, 16 pays)	Oui, représentants des patients au sein du consortium	Patients présentant un déficit en antiquitine	28. En cas de convulsions fébriles, la dose de pyridoxine devrait être doublée jusqu'à un maximum de 60 mg/kg/jour (chez les enfants) ou 500 mg/jour (adolescents et adultes) jusqu'à trois jours consécutifs Niveau de preuve : D Force de la recommandation : 1 29. En cas de maladie concomitante, vérifier l'apport total calorique afin de limiter le catabolisme des protéines endogènes et la réduction de l'apport protéique. Niveau de preuve : D Force de la recommandation : 1 30. Le devenir des patients PDE-ALDH7A1 devraient être répertoriés au sein du registre mis en place par le consortium. Le consortium évaluera l'efficacité du traitement et l'impact des traitements sur les patients Force de la recommandation : 1
Gomes, Daniel, José Pimentel, Carla Bentes, Diana Aguiar de Sousa, Ana Patrícia Antunes, António Alvarez, et Zélia Costa e Silva. 2018. « Consensus Protocol for the Treatment of Super-Refractory Status	Recommandations concernant la prise en charge de l'état de mal épileptique (super-réfractaire >24H) (Portugal)	Oui	Oui, neurologues	Non	Patients présentant un état de mal super réfractaire (>24H)	Introduction possible de pyridoxine (faible niveau de preuve) en cas d'absence totale de réponse clinique aux traitements anticonvulsivants

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Epilepticus ». Acta Médica Portuguesa 31 (10): 598.						
Van Karnebeek CDM, Stockler-Ipsiroglu S, Jaggumantri S, Assmann B, Baxter P, Buhás D, et al. Lysine-Restricted Diet as Adjunct Therapy for Pyridoxine-Dependent Epilepsy: The PDE Consortium Consensus Recommendations. In: Zschocke J, Gibson KM, Brown G, Morava E, Peters V, éditeurs. JIMD Reports - Case and Research Reports, Volume 15 [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2014 [cité 26 juill 2021]. p. 1-11. (JIMD Reports; vol. 15). Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/8904_2014_296	Standardiser l'instauration d'un régime thérapeutique pauvre en lysine pour les patients présentant un déficit en antiquitine. la standardisation proposée par les experts permettra de garantir une meilleure qualité de soin pour les patients et la génération de données plus fiables pour l'évaluation à long terme du régime thérapeutique	Oui, Pubmed 1966-2011 // Peu d'études concernant l'intérêt thérapeutique d'un régime pauvre en lysine	PDE Consortium : scientifiques et cliniciens spécialisés dans la prise en charge de ces patients	Non	Patients présentant un déficit en antiquitine (ALDH7A1)	Niveau de preuve de l'étude de 2012 à l'origine de la proposition d'introduction du régime thérapeutique aux patients présentant un déficit en antiquitine : IV. Les études avec un niveau de preuve élevé sont difficiles à réaliser (impossibilité de réaliser des études à l'aveugle dans le cadre d'un régime diététique, faible nombre de patients et manque de fonds). Pas de précision de niveau de preuve pour chaque recommandation Recommandations : Le régime devrait être introduit et monitoré selon les recommandations du consortium permettant une qualité de soin optimale pour le patient. Le régime est une thérapie complémentaire à la prise en charge pharmaco thérapeutique auquel elle ne se substitue pas. Tous les patients PDE-ALDH7A1 sont éligibles à un régime thérapeutique contrôlé en lysine sauf si la supplémentation en pyridoxine suffit à permettre l'arrêt des convulsions et un développement neurologique normal.

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Van Karnebeek CDM, Stockler-Ipsiroglu S, Jaggumantri S, Assmann B, Baxter P, Buhás D, et al. Lysine-Restricted Diet as Adjunct Therapy for Pyridoxine-Dependent Epilepsy: The PDE Consortium Consensus Recommendations. In: Zschocke J, Gibson KM, Brown G, Morava E, Peters V, éditeurs. JIMD Reports - Case and Research Reports, Volume 15 [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2014 [cité 26 juill 2021]. p. 1-11. (JIMD Reports; vol. 15). Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-93-904_2014_296	Standardiser l'instauration d'un régime thérapeutique pauvre en lysine pour les patients présentant un déficit en antiquitine. la standardisation proposée par les experts permettra de garantir une meilleure qualité de soin pour les patients et la génération de données plus fiables pour l'évaluation à long terme du régime thérapeutique	Oui, Pubmed 1966-2011 // Peu d'études concernant l'intérêt thérapeutique d'un régime pauvre en lysine	PDE Consortium : scientifiques et cliniciens spécialisés dans la prise en charge de ces patients	Non	Patients présentant un déficit en antiquitine (ALDH7A1)	Mise en place et monitoring du suivi Arrêt du régime : arrêt en cas d'intolérance (nutritionnelle, neurologique, etc.). Une restriction des apports protéiques journaliers peut être envisagée (pas avant 2 ans). Le régime doit être mis en place par une équipe spécialisée. Régime : Régime pauvre en lysine avec supplémentation en préparation d'AA appauvrie en lysine afin d'assurer un apport en protéines et micronutriments suffisant. En cas de consommation de préparation enrichie en AA, cibler 130-135% des besoins journaliers en protéines. Valeur cible pour la concentration plasmatique de lysine : norme basse, idéalement, premier quartile inférieur La mise en place du régime requiert un premier bilan complet (développemental, bilan métabolique, état nutritionnel, mesures anthropométriques) puis un suivi régulier par une équipe spécialisée (examens cliniques et surveillance physiologique/métabolique)

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Van Karnebeek CDM, Stockler-Ipsiroglu S, Jaggumantri S, Assmann B, Baxter P, Buhas D, et al. Lysine-Restricted Diet as Adjunct Therapy for Pyridoxine-Dependent Epilepsy: The PDE Consortium Consensus Recommendations. In: Zschocke J, Gibson KM, Brown G, Morava E, Peters V, éditeurs. JIMD Reports - Case and Research Reports, Volume 15 [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg	Standardiser l'instauration d'un régime thérapeutique pauvre en lysine pour les patients présentant un déficit en antiquitine. la standardisation proposée par les experts permettra de garantir une meilleure qualité de soin pour les patients et la génération de données plus fiables pour l'évaluation à long terme du régime thérapeutique	Oui, Pubmed 1966-2011 // Peu d'études concernant l'intérêt thérapeutique d'un régime pauvre en lysine	PDE Consortium : scientifiques et cliniciens spécialisés dans la prise en charge de ces patients	Non	Patients présentant un déficit en antiquitine (ALDH7A1)	Suivi sur le plan métabolique : chromatographie d'AA, vitamines/minéraux/ marqueurs biologiques PDE/ état nutritionnel Suivi sur le plan neurologique : Examen clinique avec dépistage de neuropathie périphérique EEG tous les 6 mois minimum Journal des crises si pertinent IRM à réaliser au moment de l'introduction du régime puis, à reconsidérer après 3 ans ou plus fréquemment afin de rechercher des anomalies développementales, monitorer la myélinisation et le développement du cerveau Evaluation neurodéveloppementale annuelle pour évaluer le bénéfice du régime Ajustement du traitement en cas d'épisodes fébriles Doubler la dose de pyridoxine jusqu'à un maximum de 40 mg/kg/jour (ou 500mg chez les enfants plus âgés ou chez l'adulte) pendant 3 jours maximum Surveillance de l'apport calorique total (envisager IV si état le nécessite)
Stockler, Sylvia. 2011. « Pyridoxine Dependent Epilepsy and Antiquitin	Recommandations concernant le diagnostic et la prise en charge des	Non	Consortium	Déficit en antiquitine	Données de la littérature	Anciennes recommandations internationales avant mise à jour par Coughlin et al. en 2021

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
deficiency ». Molecular Genetics and Metabolism, 13.	patients présentant un déficit en antiquitine					

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Alghamdi M, Bashiri FA, Abdelhakim M, Adly N, Jamjoom DZ, Sumaily KM, et al. Phenotypic and molecular spectrum of pyridoxamine-5'-phosphate oxidase deficiency: A scoping review of 87 cases of pyridoxamine-5'-phosphate oxidase deficiency. Clin Genet. janv 2021;99(1):99-110.	Analyse phénotypique/ Génétique/ physiologique	Oui	Parues depuis 2002 (découverte de la pathologie) / confirmation génétique	33 études ; 87 patients (PNPO)	Evaluation physiologique et clinique	Sur 87 patients, multiplicité des réponses pharmacologiques à la pyridoxine ou au phosphate de pyridoxal. Sur cette cohorte, environ 50% des patients développent une DI ou un retard développemental/ la prématurité, le retard de prise en charge thérapeutique et la précocité de l'apparition des convulsions semblent corrélés à un pronostic neuro-développemental plus défavorable / traitement prophylactique suggéré pendant la grossesse/ Review cas hépato-toxicité du PLP

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Kirmani, Batool F., Katherine Au, Lena Ayari, Marita John, Padmashri Shetty, et Robert J. Delorenzo. 2021. « Super-Refractory Status Epilepticus: Prognosis and Recent Advances in Management ». <i>Aging and Disease</i> 12 (4): 1097-1119. https://doi.org/10.14336/AD.2021.0302	Review de la littérature concernant la prise en charge des patients en état de mal épileptique super réfractaire	Non	-	Patients présentant un état de mal épileptique super réfractaire	Données de la littérature	Pyridoxine IV = alternative possible en cas d'état de mal épileptique super réfractaire (particulièrement chez les enfants et en cas d'épilepsie néonatale) (faible niveau de preuve)
Ghatge, Mohini S., Mohammed Al Mughram, Abdelsattar M. Omar, et Martin K. Safo. 2021. « Inborn Errors in the Vitamin B6 Salvage Enzymes Associated with Neonatal Epileptic Encephalopathy and Other Pathologies ». <i>Biochimie</i> 183 (avril): 18-29. https://doi.org/10.1016/j.bioc hi.2020.12.025 .	Etat des connaissances	Non	-	Epilepsies vitamino-sensibles répondant à la vitamine B6	Données de la littérature	Etat des connaissances concernant les physiologies des pathologies répondant à la vitamine B6/ impliquant le métabolisme de la vitamine B6
Heath O, Pitt J, Mandelstam S, Kuschel C, Vasudevan A, Donoghue S. Early-onset vitamin B6-dependent epilepsy due to pathogenic PLPBP variants in a premature infant: A case report and review of the literature. <i>JIMD Rep.</i> 15 nov 2020;58(1):3-11.	Etat de l'art concernant les patients porteurs d'une mutation pathologique du gène <i>PLPBP</i>	Peu d'information	Patients présentant une mutation du gène <i>PLPBP</i>	44 patients	/	Observations cliniques chez les 44 cas rapportés dans la littérature/ pas de biomarqueurs biologiques spécifiques

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Farmania, Rajni, Divyani Garg, et Suvasini Sharma. 2020. « Status Epilepticus in Neonates and Infants ». Annals of Indian Academy of Neurology 23 (6): 747-54. https://doi.org/10.4103/aian.AIAN_189_20 .	Etat de l'art concernant la prise en charge des jeunes enfants en état de mal épileptique	Non	Pas d'information	Nouveau-nés et jeunes enfants en état de mal épileptique	Données de la littérature	Recommandation d'introduire en 3 ^{ème} ligne de traitement un cocktail vitaminique chez les nouveau-nés et jeunes enfants en état de mal épileptique compte-tenu du bénéfice possible en cas d'épilepsie vitamino-sensible
Mastrangelo M, Cesario S. Update on the treatment of vitamin B6 dependent epilepsies. Expert Rev Neurother. 2 nov 2019;19(11):1135-47	Etat de l'art concernant les prises en charge thérapeutiques dans le cadre des épilepsies vitamino-sensibles	Oui	Publications, en anglais, rédigées après la découverte des gènes impliqués dans les épilepsies vitamino-sensibles, uniquement chez l'homme	Patients présentant une épilepsie vitamino-sensible avec confirmation génétique	/	Description des manifestations cliniques observées chez les patients présentant une épilepsie sensible à la B6 (manifestations cliniques, type de convulsions et anomalies visibles sur les EEG) Etat des connaissances concernant : - les prises en charge thérapeutiques - le pronostic développemental des patients (pour le déficit en antiquitine) Conclusions: Proposition de logigramme concernant la conduite d'un traitement d'épreuve par PN ou PLP PN ou PLP devraient toujours être considérés chez les patients présentant un syndrome de West ou une encéphalopathie épileptique pharmaco résistante apparue après 3 mois. Les traitements d'épreuve devraient être maintenus chez les patients y répondant

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						jusqu'à l'obtention des résultats d'analyses biologiques et génétiques. Le traitement par pyridoxine par voie orale semble aussi efficace que le traitement par IV. Traitement prophylactique devrait être prescrit en anténatal en cas d'antécédents familiaux (fratrie) d'épilepsie pyridoxino-dépendante mais devrait être immédiatement arrêté en cas d'absence de mutation génétique. Tous les patients présentant un déficit en antiquitine devraient recevoir la triple thérapie (pyridoxine - arginine - régime contrôlé en lysine) La base de données créée au niveau international permettra d'améliorer les connaissances sur ces pathologies rares. Le principal challenge thérapeutique réside dans l'amélioration du pronostic développemental des patients Perspectives intéressantes concernant la possibilité d'utiliser certains biomarqueurs en dépistage néonatal.
Wilson MP, Plecko B, Mills PB, Clayton PT. Disorders affecting vitamin B6 metabolism. J Inher Metab Dis. juill 2019;42(4):629-46	Etat de l'art concernant les désordres impactant le métabolisme de la vitamine B6	Non	/	Patients présentant une maladie métabolique à l'origine d'une perturbation du métabolisme de la vitamine B6	/	Description des principales physiopathologies impactant le métabolisme de la vitamine B6, (dont le déficit en antiquitine, le déficit en PNPO et PLPBP) Description des marqueurs biologiques, si disponibles et prise en charge thérapeutique des patients

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						Manifestations cliniques détaillées des patients présentant un déficit en antiquitine et en PNPO Conclusions: La plupart des nouveau-nés présentant une encéphalopathie épileptique répondant à la pyridoxine ou au PLP présentent un déficit en antiquitine, PNPO ou PLPBP. La prise en charge thérapeutique, notamment sur le plan prénatal, doit encore évoluer afin d'améliorer le pronostic neurodéveloppemental des patients 25% des patients présentent un développement neurodéveloppemental normal dans le cas du déficit en antiquitine. Des cas ont également été rapportés dans le cas du déficit en PNPO pris en charge précocement. Plus d'études doivent être menées sur les effets secondaires du PLP afin d'améliorer la prise en charge thérapeutique Il subsiste un manque de connaissances important concernant la régulation cellulaire des taux de PLP.

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Mandia, Daniele, Natalia Shor, Jean-François Benoist, et Yann Nadjar. 2021. « Adolescent-Onset and Adult-Onset Vitamin-Responsive Neurogenetic Diseases: A Review ». JAMA Neurology 78 (4): 483. https://doi.org/10.1001/jama-neurol.2020.4911 .	Review de la littérature concernant les pathologies vitamino-sensibles apparaissant à l'adolescence ou à l'âge adulte	Oui	Pas de détails concernant la sélection des études en dehors du critère d'âge	Pathologies vitamino-sensibles se déclarant à partir de l'âge de 10 ans	Observations cliniques	Indications larges concernant le traitement d'épreuve par vitamines en cas de symptômes évocateurs d'une pathologie génétique vitamino-sensible, même à l'âge adulte
Cosnahan AS, Campbell CT. Inborn Errors of Metabolism in Pediatric Epilepsy. J Pediatr Pharmacol Ther. 1 sept 2019;24(5):398-405.	Etat de l'art pharmacothérapie	Oui	Toutes les études (1962-2018) impliquant des patients pédiatriques traités par pyridoxine, phosphate de pyridoxal, acide folinique et biotine/ Pas de critère d'exclusion des études	/	/	Etat de l'art des prises en charge thérapeutiques pour les épilepsies vitamino-sensibles
Coughlin CR, Swanson MA, Spector E, Meeks NJL, Kronquist KE, Aslamy M, et al. The genotypic spectrum of ALDH7A1 mutations resulting in pyridoxine dependent epilepsy: A common epileptic encephalopathy. J Inherit Metab Dis. mars 2019;42(2):353-61.	Analyse de la littérature dans le but de proposer une étude génotypique de la pathologie et réévaluer sa prévalence dans la population	Oui	Patients présentant un déficit en antiquitine (confirmation par augmentation concentration α -AASA ou Δ 1-P6C ou mutations bi alléliques ALDH7A1).	185 patients (ALDH7A1)	/	Analyse génotypique : 165 variants connus / Description des mutations bi alléliques les plus courantes/ Estimation d'une prévalence à partir de l'étude (1:64,000 naissances vivantes)

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Arya, Ravindra, et Alexander Rotenberg. 2019. « Dietary, Immunological, Surgical, and Other Emerging Treatments for Pediatric Refractory Status Epilepticus ». Seizure, Pediatric Convulsive Status Epilepticus, 68 (mai): 89-96. https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.09.002 .	Analyse de la littérature et du niveau de preuves concernant les traitements diététiques, chirurgicaux, immunologiques et autres dans la prise en charge de l'état de mal réfractaire chez l'enfant	Oui	Recensement des traitements existants pour la prise en charge de l'état de mal épileptique réfractaire chez l'enfant avec analyse du niveau de preuve	Population pédiatrique	Evaluation de l'utilité clinique	Etat de l'art de la littérature concernant l'apport de la pyridoxine en cas d'état de mal réfractaire chez l'enfant. Faible niveau de preuve concernant l'apport de la pyridoxine en dehors des épilepsies pyridoxino-dépendantes.
Parra, Marcelina, Seth Stahl, et Hanjo Hellmann. 2018. « Vitamin B6 and Its Role in Cell Metabolism and Physiology ». Cells 7 (7): 84. https://doi.org/10.3390/cells7070084 .	Etat de l'art concernant la vitamine B6 (rôle dans le métabolisme cellulaire et physiologie)	Non	-	Etudes chez l'homme	Etat de l'art	Etat de l'art concernant la physiologie du métabolisme de la vitamine B6. L'encéphalopathie épileptique provoquée dans le déficit en antiquitine serait liée à un déficit de synthèse du neurotransmetteur GABA en lien avec un déficit en PLP, cofacteur impliqué dans sa synthèse.
Karnebeek, Clara D.M. van, Sylvia A. Tiebout, Jikkemien Niermeijer, Bwee Tien Poll-The, Aisha Ghani, Curtis R. Coughlin, Johan L.K. Van Hove, et al. 2016. « Pyridoxine-Dependent Epilepsy: An Expanding Clinical Spectrum ». Pediatric Neurology 59 (juin): 6-12. https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2015.12.013 .	Analyse rétrospective de la littérature - description phénotypique de 200 patients présentant un déficit en antiquitine	Oui	2006-2015, patients décrits dans la littérature avec déficit en antiquitine confirmé par analyse génétique	n>200 (49 études)	/	Description phénotypique (large) des patients avec déficit en antiquitine 70-75% des patients présentent un retard développemental Tous les nouveau-nés présentant des convulsions inexpliquées devraient être testés pour le déficit en antiquitine. Ce dépistage pourrait également être envisagé chez des enfants plus âgés.

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Karnebeek, Clara D. M. van, et Sravan Jaggumantri. 2015. « Current Treatment and Management of Pyridoxine-Dependent Epilepsy ». Current Treatment Options in Neurology 17 (2): 7. https://doi.org/10.1007/s11940-014-0335-0	Etat de l'art (2015) concernant la prise en charge thérapeutique des patients présentant des convulsions pyridoxino-dépendantes	Non	/	Patients présentant une épilepsie pyridoxino-dépendante (notamment déficit en antiquitine)	/	Physiopathologie du déficit en antiquitine Présentation phénotypique (dont description de formes tardives et atypiques) Prise en charge thérapeutique (dont 100 mg/jour traitement prophylactique prénatal et potentiel intérêt d'une supplémentation complémentaire en acide folinique pour les patients avec déficit en antiquitine avéré)
Campistol, Jaume, et Barbara Plecko. 2015. « Treatable Newborn and Infant Seizures Due to Inborn Errors of Metabolism ». Epileptic Disorders 17 (3): 229-42. https://doi.org/10.1684/epd.2015.0754 .	Review concernant les pathologies traitables liées à une erreur du métabolisme impliquant des convulsions chez le nouveau-né et le jeune enfant	Non	/	Pathologies traitables liées à une erreur du métabolisme impliquant des convulsions chez le nouveau-né et le jeune enfant	Données de la littérature	Review (dont description des effets secondaires liés à l'introduction de PLP : risque de détresse respiratoire)
Basura GJ, Hagland SP, Wiltse AM, Gospe SM. 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. juin 2009;168(6):697-704.	Etude d'une cohorte de 63 patients présentant des convulsions répondant à la vitamine B6 (confirmés cliniquement)	Etude rétrospective	63 patients (1999-2007) - USA/ Canada	Evaluations par cliniciens	Questionnaire (familles et cliniciens)	Environ 75% des patients ont développé des troubles du neuro-développement La sévérité du déficit intellectuel semble multifactorielle (génotypique, corrélation questionnée concernant le contrôle des convulsions, le délai relatif au diagnostic, l'âge auquel le traitement par pyridoxine a débuté, etc.)
Abend, Nicholas S., et Dennis J. Dlugos. 2008. « Treatment of Refractory Status Epilepticus: Literature Review and a Proposed	Review de la littérature concernant la prise en charge de l'état de mal réfractaire pédiatrique	Oui	Articles en anglais/ Exclusion des articles avec données indisponibles/ Etat	Population pédiatrique/ Etat de mal super réfractaire	Evaluation clinique ou EEG (notamment pour qualifier	Préconisation d'envisager chez les jeunes enfants, et notamment ceux de moins de deux ans en état de mal réfractaire sans étiologie, un traitement d'épreuve par pyridoxine étant donné le

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Protocol ». Pediatric Neurology 38 (6): 377-90. https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2008.01.001 .			de mal super réfractaire identifié en cas d'échec de deux traitements sans durée minimum de crises		la fin de l'état de mal)	bénéfice attendu dans les épilepsies pyridoxino-dépendantes

Tableau 3. Etudes cliniques					
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention & critères de jugement	Résultats et signification
Mohanlal S, Bindu PS, Sureshbabu S, Kumar S. Variable treatment response in a patient with pyridoxal N phosphate oxidase (PNPO) deficiency- understanding the paradox. Epilepsy Behav Rep. 2020;14:100357.	Case report	Faible	1 patient	Observations cliniques/ traitement d'épreuve	Réponse à une supplémentation complémentaire en vitamine B2/ Nécessité de mieux connaître les variants et leurs conséquences afin de pouvoir adapter les stratégies thérapeutiques
Osman, Chinari, Nicola Foulds, David Hunt, Casidhe Jade Edwards, et Martin Prevett. 2020 « Diagnosis of Pyridoxine-dependent Epilepsy in an Adult Presenting with Recurrent Status Epilepticus », 6	Case report	Faible	1 patient	Observations cliniques/ séquençage génétique	Diagnostic tardif de déficit en antiquitine (22 ans) – révélé par séquençage génétique - 3 crises d'épilepsie isolées dans l'enfance (6 mois, 2 ans, 16 ans) – aggravation des crises et de leur fréquence à partir de 18 ans
Falsaperla R, Vari MS, Toldo I, Murgia A, Sartori S, Vecchi M, et al.	Etude rétrospective (collecte de données cliniques)	Faible cohorte/ étude rétrospective/ pas	16 patients présentant une épilepsie vitamino-	Observations cliniques, analyses biologiques, séquençage génétique,	Sur les 16 patients : confirmation mutations du gène <i>ALDH7A1</i> 50%;

Tableau 3. Etudes cliniques					
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention & critères de jugement	Résultats et signification
Pyridoxine-dependent epilepsies: an observational study on clinical, diagnostic, therapeutic and prognostic features in a pediatric cohort. Metab Brain Dis. févr 2018;33(1):261-9.		d'analyse biologique systématique	sensible (critères : épilepsie pharmacorésistante répondant à un traitement d'épreuve par pyridoxine) / données collectées entre 2016 et 2017	réponse clinique au traitement	PNPO 18,75%, PLPBP, 12,5 %, pas de confirmation 18,75 % Manifestations cliniques des crises les plus répandues : tonico-cloniques. Anomalies EEG la plus répandue : suppression burst 2/16 patients avec EEG normaux 13/16 patients avec normalisation EEG sur le long terme IRM normales chez 9/16 patients Plus de 90% des patients ont reçu un autre traitement antiépileptique avant administration pyridoxine Retard développemental observé chez 80% des patients Traitement d'épreuve à base de pyridoxine en IV devrait être testé chez tous les enfants de moins de 3 ans présentant des convulsions sans étiologie en première ligne de traitement.
Xue, Jiao, Ping Qian, Hui Li, Ye Wu, Hui Xiong, Yue-Hua Zhang, et Zhi-Xian Yang. 2018. « Clinical Characteristics of Two Cohorts of Infantile Spasms: Response to Pyridoxine or Topiramate Monotherapy ». World Journal of Pediatrics 14 (3): 290-97. https://doi.org/10.1007/s12519-018-0127-9 .	Evaluation clinique et fonctionnelle de deux cohortes de patients présentant des spasmes épileptiques et répondant 1/à la pyridoxine 2/à une monothérapie par Topiramate	Faible niveau de preuve (faible taille de cohorte)	11 patients présentant des spasmes infantiles et répondant cliniquement à la supplémentation en pyridoxine (sur 700 patients diagnostiqués avec des spasmes infantiles)	Test thérapeutique, observations cliniques, explorations fonctionnelles	Même si la proportion de patients répondant à la pyridoxine est faible, étant donné les avantages d'un traitement par pyridoxine (moins d'effets secondaires), utilité d'envisager une supplémentation vitaminique en pyridoxine chez des enfants présentant des spasmes infantiles idiopathiques

Tableau 3. Etudes cliniques					
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention & critères de jugement	Résultats et signification
Kunananayaka, Vedavathi, Puneet Jain, Suvasini Sharma, Anju Seth, et Satinder Aneja. 2018. « Addition of Pyridoxine to Prednisolone in the Treatment of Infantile Spasms: A Pilot, Randomized Controlled Trial ». <i>Neurology India</i> 66 (2): 385. https://doi.org/10.4103/0028-3886.227281 .	Evaluer l'intérêt d'ajouter de la pyridoxine à un traitement par prednisolone chez des patients présentant des spasmes infantiles	Faible niveau de preuve (faible cohorte, pas d'étude en aveugle, informations rapportées par les parents, etc.)	62 patients présentant des spasmes infantiles	Tests thérapeutiques, observations cliniques, explorations fonctionnelles (EEG)	Pas de différence significative entre les deux types de traitement (avec et sans pyridoxine)
Srinivasaraghavan, Rangan, Narayanan Parameswaran, Deborah Mathis, Celine Bürer, et Barbara Plecko. 2018. « Antiquitin Deficiency with Adolescent Onset Epilepsy: Molecular Diagnosis in a Mother of Affected Offsprings ». <i>Neuropediatrics</i> 49 (02): 154-57. https://doi.org/10.1055/s-0037-1621721	Case report	Faible (1 patient)	1 patient	Séquençage génétique, observations cliniques, test thérapeutique	1 cas d'apparition tardive d'épilepsie à l'âge de 17 ans en lien avec une mutation du gène <i>ALDH7A1</i> (diagnostiqué par génétique suite au diagnostic de cette pathologie chez un de ses enfants) – Contrôle partiel des crises (peu fréquentes) par anticonvulsivant
Plecko B, Zweier M, Begemann A, Mathis D, Schmitt B, Striano P, et al. Confirmation of mutations in PROSC as a novel cause of vitamin B6-dependent epilepsy. <i>J Med Genet. Déc</i> 2017;54(12):809-14	Confirmer le rôle du gène <i>PROSC</i> dans un nouveau type d'épilepsie vitamino-sensible	Séquençage génétique chez des patients répondant à un traitement par vitamine B6	5 patients	Séquençage génétique	Confirmation de l'identification du gène <i>PLPBP/PROSC</i> à l'origine d'un nouveau type d'épilepsie sensible à la B6

Tableau 3. Etudes cliniques					
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention & critères de jugement	Résultats et signification
Du, Xiaoping, You Chen, Yongxiong Zhao, Wei Luo, Zhidong Cen, et Weicheng Hao. 2017. « Dramatic Response to Pyridoxine in a Girl with Absence Epilepsy with Ataxia Caused by a de Novo CACNA1A Mutation ». Seizure 45 (février): 189-91. https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.12.020 .	Case report	Faible	1 patient	Traitement d'épreuve, observations cliniques, séquençage génétique	Réponse clinique favorable à l'introduction de pyridoxine (clinique et EEG) chez un patient présentant une mutation du gène CACNA1A
Darin N, Reid E, Prunetti L, Samuelsson L, Husain RA, Wilson M, et al. Mutations in PROSC Disrupt Cellular Pyridoxal Phosphate Homeostasis and Cause Vitamin-B6-Dependent Epilepsy. Am J Hum Genet. déc 2016;99(6):1325-37.	Recherche de nouvelles mutations à l'origine d'épilepsies vitamino-sensible	Séquençage génétique	7 patients	Séquençage génétique	Identification de la mutation du gène PROSC chez 6 patients présentant une épilepsie vitamino-sensible
Samanta, Debopam. 2016. « A 15-Year-Old with Seizures: Late Diagnosis of Pyridoxine-Dependent Epilepsy ». Acta Neurologica Belgica 116 (4): 667-69. https://doi.org/10.1007/s13760-016-0624-3 .	Case report	Faible (1 case report)	1 patient	Observations cliniques/ séquençage génétique	Diagnostic tardif d'épilepsie pyridoxino-dépendante à l'âge de 15 ans (ALDH7A1) par analyse génétique (Patient peu symptomatique au regard des formes néonatales graves avec état de mal) convulsions dans l'enfance en période fébrile + TND) – patient libre de crises pendant plusieurs années sans traitement
Guerin A, Aziz AS, Mutch C, Lewis J, Go CY, Mercimek-Mahmutoglu S. Pyridox(am)ine-5-Phosphate Oxidase	Case report + review littérature	Faible	15 études/ <50 patients	Observations cliniques/ tests thérapeutiques	PNPO : Réponse clinique retardée avec PLP/ Aggravation possible de l'état clinique du patient lors de la substitution de la pyridoxine par du phosphate de pyridoxal (état de l'art)

Tableau 3. Etudes cliniques					
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention & critères de jugement	Résultats et signification
Deficiency Treatable Cause of Neonatal Epileptic Encephalopathy With Burst Suppression: Case Report and Review of the Literature. J Child Neurol. 1 août 2015;30(9):1218-25.					
Hatch J, Coman D, Clayton P, Mills P, Calvert S, Webster RI, et al. Normal Neurodevelopmental Outcomes in PNPO Deficiency: A Case Series and Literature Review. JIMD Rep. 25 août 2015;26:91-7	Etude de cas et review de la littérature	Faible cohorte	4 cas	Observations cliniques/ tests thérapeutiques	Développement neuromoteur normal chez des patients présentant un déficit en PNPO ayant bénéficié d'un diagnostic et d'une prise en charge thérapeutique précoces
Plecko B, Paul K, Mills P, Clayton P, Paschke E, Maier O, et al. Pyridoxine responsiveness in novel mutations of the PNPO gene. Neurology. 22 avr 2014;82(16):1425-33	Etude de cohorte	Oui, Faible (11 patients)	11 patients	Observations cliniques/ séquençage/traitement d'épreuve	Plusieurs cas de patients atteints d'un déficit en PNPO répondent favorablement à un traitement par pyridoxine. Nécessité de tester le gène <i>PNPO</i> chez tous les patients présentant une réponse à la pyridoxine mais sans valeurs pathologiques des marqueurs spécifiques du déficit en antiquitine
Mercimek-Mahmutoglu S, Cordeiro D, Cruz V, Hyland K, Struys EA, Kyriakopoulou L, et al. Novel therapy for pyridoxine dependent epilepsy due to ALDH7A1 genetic defect: l-arginine supplementation alternative to lysine-restricted diet. Eur J	Confirmer l'hypothèse qu'une supplémentation en arginine pourrait limiter l'absorption de la lysine et limiter l'accumulation de métabolites supposés neurotoxiques et ainsi améliorer le devenir neurodéveloppemental des patients dans le	Faible (décrit comme niveau 4 par les auteurs)	1 patient	Observations cliniques/ traitement d'épreuve	Supplémentation bien tolérée- Diminution de la concentration en Alpha-SAA à 12 mois et bilan neuropsychologique en faveur d'une amélioration

Tableau 3. Etudes cliniques					
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention & critères de jugement	Résultats et signification
Paediatr Neurol. 1 nov 2014;18(6):741-6. 29	cadre du déficit en antiquitine				
Mills PB, Camuzeaux SSM, Footitt EJ, Mills KA, Gissen P, Fisher L, et al. Epilepsy due to PNPO mutations: genotype, environment and treatment affect presentation and outcome. Brain. 1 mai 2014;137(5):1350-60.	Séquençage génétique, Corrélation phénotype-génétique	Faible : Analyse rétrospective de cohorte – 15 patients/ Formulation d'hypothèse	15 patients présentant une mutation du gène <i>PNPO</i>	Séquençage génétique, observations cliniques	Formulation d'hypothèses concernant corrélations phénotype/génotype. Efficacité de réponse clinique à la PN ou au PLP pourrait être liée à la nature du variant génétique, à la précocité de la prise en charge thérapeutique et à la prématurité / 3 groupes de réponses cliniques à PN et PLP proposés
Porri S, Fluss J, Plecko B, Paschke E, Korff C, Kern I. Positive Outcome following Early Diagnosis and Treatment of Pyridoxal-5'-Phosphate Oxidase Deficiency: A Case Report. Neuropediatrics. 25 sept 2013;45(01):064-8.	Case report	Faible	1 patient (21 mois)	Observations cliniques	1 cas avec développement neurodéveloppemental favorable à 21 mois après prise en charge thérapeutique précoce
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. nov 2013;17(6):676-80.	Case report	Faible/Case report	1 patient (nourrisson)	Observations cliniques/ traitement d'épreuve	Effets secondaires après introduction de pyridoxine en IV : hypotonie majeure et détresse respiratoire
Bok LA, Halbertsma FJ, Houterman S, Wevers RA, Vreeswijk C, Jakobs C, et	Evaluation du devenir de 14 patients sur le plan développemental	Faible cohorte	14 patients présentant un déficit en antiquitine	Observations cliniques	Retard développemental observé chez la plupart des patients

Tableau 3. Etudes cliniques					
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention & critères de jugement	Résultats et signification
al. Long-term outcome in pyridoxine-dependent epilepsy. Dev Med Child Neurol. 2012;54(9):849-54.					Délai d'initiation du traitement semble corrélé à un pronostic moins favorable
Van Karnebeek CDM, Hartmann H, Jaggumantri S, Bok LA, Cheng B, Connolly M, et al. Lysine restricted diet for pyridoxine-dependent epilepsy: First evidence and future trials. Mol Genet Metab. nov 2012;107(3):335-44	Introduction d'un régime thérapeutique visant à limiter l'accumulation de métabolites neurotoxiques dans le cadre du déficit en antiquitine	Faible	7 patients	Observations cliniques/ Évaluation neurodéveloppementale	Nouvelle approche thérapeutique incluant un régime thérapeutique contrôlé en lysine afin de limiter l'accumulation de métabolites neurotoxiques dans le déficit en antiquitine Mise en place d'un consortium de médecins cliniciens et chercheurs dans le but de conduire de nouvelles études sur le sujet
Ohtahara, Shunsuke, Yasuko Yamatogi, et Yoko Ohtsuka. 2011. « Vitamin B6 Treatment of Intractable Seizures ». Brain and Development 33 (9): 783-89. https://doi.org/10.1016/j.braindev.2011.01.010 .	Evaluer l'intérêt d'un traitement par pyridoxine ou phosphate de pyridoxal chez des patients présentant un syndrome de West	Faible cohorte/ étude rétrospective	<30 patients	Observations cliniques/ traitement d'épreuve/ exploration fonctionnelle	Réponse clinique favorable de certains patients présentant un syndrome de West et Lennox-Gastaut à la VB6 (environ 15% sur 200 WS) Recommandation de proposer en première intention un traitement par VB6 à ces patients
Bok, Levinus A., Jasper V. Been, Eduard A. Struys, Cornelis Jakobs, Elisabeth A. M. Rijper, et Michèl A. Willemsen. 2010. « Antenatal Treatment in Two Dutch Families with Pyridoxine-Dependent Seizures ». European Journal of Pediatrics 169 (3): 297-303. https://doi.org/10.1007/s00431-009-1020-2 .	Etude de cas impliquant un traitement prophylactique anténatal dans le déficit en antiquitine	Faible	4 patients issus de deux familles de patients	Observations cliniques, traitement d'épreuve, imageries cérébrales, bilan neurodéveloppemental	Traitement prénatal semble en faveur d'une diminution du risque de complications à l'accouchement, d'une diminution de la fréquence des convulsions anténatales, d'un meilleur pronostic développemental même si n'empêche pas l'apparition de troubles 50 mg/ jour serait profitable au fœtus sans effets secondaires

Tableau 3. Etudes cliniques					
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention & critères de jugement	Résultats et signification
Bok LA, Maurits NM, Willemsen MA, Jakobs C, Teune LK, Poll-The BT, et al. The EEG response to pyridoxine-IV neither identifies nor excludes pyridoxine-dependent epilepsy. <i>Epilepsia</i> . 2010;51(12):2406-11.	Étudier la spécificité des EEG post introduction de pyridoxine en IV	Faible (faible cohorte)	10 patients	Comparaison EEG après traitement par pyridoxine en IV/ Observations cliniques/ confirmation génétique	L'EEG post pyridoxine en IV n'est pas caractéristique (aucune amélioration immédiate visible chez certains patients bénéficiant à posteriori d'une confirmation génétique).
Gallagher RC, Hove JLKV, Scharer G, Hyland K, Plecko B, Waters PJ, et al. Folinic acid-responsive seizures are identical to pyridoxine-dependent epilepsy. <i>Ann Neurol</i> . 2009;65(5):550-6	Etude de cas	Faible cohorte/ séquençage génétique	9 patients	Réponse à un traitement d'épreuve, Analyses biologiques, séquençage génétique	Mesure concentrations α -AASA et acide pipécolique dans le LCR chez deux patients présentant un marqueur biologique indicateur de convulsions sensibles à l'acide folinique mais répondant favorablement à un traitement par pyridoxine Concentrations élevées évocatrices d'un déficit en antiquitine Confirmation par séquençage génétique identifiant une mutation du gène <i>ALDH7A1</i> chez chacun des patients Résultats confirmés chez 7 autres patients Les convulsions sensibles à l'acide folinique sont donc identiques aux convulsions liées à un déficit en antiquitine
Mills PB, Struys E, Jakobs C, Plecko B, Baxter P, Baumgartner M, et al. Mutations in antiquitin in individuals with pyridoxine-dependent seizures. <i>Nat Med</i> . mars 2006;12(3):307-9.	/	/	/	/	Brief communication – découverte du gène responsable du déficit en antiquitine

Tableau 3. Etudes cliniques					
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention & critères de jugement	Résultats et signification
Mills PB, Surtees RAH, Champion MP, Beesley CE, Dalton N, Scambler PJ, et al. Neonatal epileptic encephalopathy caused by mutations in the PNPO gene encoding pyridox(am)ine 5'-phosphate oxidase. Hum Mol Genet. 15 avr 2005;14(8):1077-86	Confirmation d'une hypothèse et compréhension du mécanisme physiopathologique chez des patients présentant des convulsions répondant à une supplémentation en PLP plutôt qu'à PN suggérant un déficit en PNPO (pyridox(am)ine 5'-phosphate oxidase)	Explication de la méthodologie, (confirmation génétique d'une hypothèse de mécanisme métabolique)	5 patients	Réponse traitement d'épreuve/ Séquençage génétique	Découverte d'anomalies sur le gène codant pour l'enzyme <i>PNPO</i> confirmant l'hypothèse de son implication dans la pathologie chez 5 patients présentant des convulsions et une réponse spécifique au PLP/ Multiples décès sans prise en charge thérapeutique
Kuo M-F, Wang H-S. Pyridoxal phosphate-responsive epilepsy with resistance to pyridoxine. Pediatr Neurol. févr 2002;26(2):146-7.	Case report	Case report / Niveau de preuve faible	1 patient	Traitement d'épreuve/ observations cliniques	1 patient présentant des convulsions néonatales, répondant au PLP mais pas à la PN, suggérant un nouveau mécanisme au sein des épilepsies pyridoxino-dépendantes. (PNPO)
Grillo E, Silva RJMD, Barbato JH. Pyridoxine-dependent seizures responding to extremely low-dose pyridoxine. Dev Med Child Neurol. 2001;43(6):413-5	Case report	Case report	1 patient	Traitement d'épreuve/observations cliniques	Réponse clinique à une très faible dose de pyridoxine État de coma, hypotonie et troubles respiratoires observés suite à l'introduction de pyridoxine par voie entérale
Hunt AD, Stokes J, Mccrory WW, Stroud HH. Pyridoxine dependency: report of a case of intractable convulsions in an infant controlled by pyridoxine American Academy of Pediatrics.	Case report	Case report	1 enfant	Test d'épreuve/ observations cliniques	Publication historique – première étude de cas concernant une épilepsie sensible à la vitamine B6

Tableau 3. Etudes cliniques					
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention & critères de jugement	Résultats et signification
Pediatrics. févr 1954;13(2):140-5.					

2 Convulsions sensibles à la vitamine B8

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Strovel ET, Cowan TM, Scott AI, Wolf B. Laboratory diagnosis of biotinidase deficiency, 2017 update: a technical standard and guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. Genet Med. oct 2017;19(10):1079-1079.	Définir et standardiser les protocoles de mesure de l'activité de la biotinidase	Non	Oui, ACMG (American College of medical genetics and genomics)	Non	Patients présentant un déficit profond ou partiel en biotinidase	Pas de grade de recommandation Etat des connaissances : Physiopathologie du déficit en biotinidase Description clinique des patients présentant un déficit profond ou partiel Description des caractéristiques du gène codant pour la biotinidase et informations concernant les variants pathogènes les plus communs Recommandations de bonnes pratiques concernant l'analyse de l'activité de la biotinidase en laboratoire et son interprétation (non développées dans le PNDS)

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Évaluation de la pertinence du dépistage néonatal sanguin du déficit en biotinidase (BIOT) Juillet 2020 -QUEBEC Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)	Etat des connaissances concernant le déficit en biotinidase	Oui	Pertinence par rapport au sujet / Etudes écartées : données incomplètes/ pas d'information de méthodologie	Patients présentant un déficit en biotinidase	/	Etat des connaissances (physiopathologie, description clinique, état de l'art concernant la mesure d'activité de la biotinidase) Etat des connaissances concernant les erreurs ou biais pouvant interférer avec les résultats Conclusion en défaveur de la mise en place d'un dépistage néonatal systématique
Canda E, Kalkan Uçar S, Çoker M. Biotinidase Deficiency: Prevalence, Impact And Management Strategies. Pediatr Health Med Ther. 2020;11:127-33.	Etat des connaissances concernant le déficit en biotinidase	Non	/	Patients présentant un déficit en biotinidase	/	Etat de l'art prise en charge clinique, suivi long cours, analyse génétique
Mastrangelo M. Actual Insights into Treatable Inborn Errors of Metabolism Causing Epilepsy. J Pediatr Neurosci. 2018 ;13(1) :13-23	Etat des connaissances	Non	/	Déficit en biotinidase	/	Symptomatologie (convulsions, hypotonie, problèmes respiratoires ou digestifs, dermatites, alopecie) - prise en charge thérapeutique (biotine 1 – 5 jusqu'à 2,5–10 mg/jour)
Dulac, Olivier, Barbara Plecko, Svetlana Gataullina, et Nicole I Wolf. 2014. « Occasional Seizures, Epilepsy, and Inborn Errors of Metabolism ». The Lancet Neurology 13 (7): 727-39.	Etat des connaissances concernant les pathologies liées à une erreur innée du métabolisme induisant de l'épilepsie	Non	/	Erreurs innées du métabolisme avec épilepsie	Données de la littérature	Review globale (dont précision tableau clinique du déficit en holocarboxylase synthétase)

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70110-3 .						
Procter M, Wolf B, Crockett DK, Mao R. The Biotinidase Gene Variants Registry: A Paradigm Public Database. G3 GenesGenomesGenetics 1 avr 2013;3(4):727-31	Base de données mutations connues dans le déficit en biotinidase	-	-	-	-	Base de données mutations connues dans le déficit en biotinidase
Wolf B. Biotinidase deficiency: "if you have to have an inherited metabolic disease, this is the one to have". Genet Med. juin 2012;14(6):565-75.	Etat des connaissances – dépistage, diagnostic différentiel et prise en charge thérapeutique	Non	/	Patients présentant un déficit en biotinidase (profond ou partiel)	/	Recommandations concernant : - la prise en charge initiale (5-10 mg de biotine/jour, éventuelle augmentation à la puberté)/ Bilan métabolique/ ORL/ Ophtalmologique / dépistage neuropathie/ ataxie/ retard psychomoteur - le suivi long terme des patients (bilans annuels pour les patients présentant un déficit profond/ tous les deux ans chez les patients présentant un déficit partiel) Corrélation phénotype-génotype : peu d'information claire qui ne tend pas à s'étoffer du fait des diagnostics de plus en plus précoces grâce aux dépistages systématiques en vigueur aux USA et dans plusieurs autres pays Diagnostic différentiel : principalement déficit isolé en carboxylase (traitement d'épreuve par biotine peut permettre d'éliminer ce diagnostic différentiel)

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						Génétique moléculaire : état des connaissances (2012)
Wolf B. The neurology of biotinidase deficiency. Mol Genet Metab. sept 2011;104(1-2):27-34.	Etat des connaissances concernant le déficit en biotinidase + hypothèse concernant l'origine des troubles neurologiques associés	Non (rapport d'expert)	Caractéristiques cliniques des patients présentant un déficit profond en biotinidase	Patients présentant un déficit en biotinidase	/	Tableau clinique chez le nourrisson et l'enfant / adolescent présentant un déficit profond en biotinidase (formes tardives) Devenir des patients non traités (ataxie, retard développemental, coma, décès)
Zempleni, Janos, Yousef I Hassan, et Subhashinee SK Wijeratne. 2008. « Biotin and biotinidase deficiency ». Expert review of endocrinology & metabolism 3 (6): 715-24. https://doi.org/10.1586/17446651.3.6.715 .	Etat de l'art	Non	-	Déficit en biotine et biotinidase	Données de la littérature	Etat de l'art concernant la physiopathologie du déficit en biotine et biotinidase

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention et critères de jugement	Résultats et signification
Maguolo A, Rodella G, Dianin A, Monge I, Messina M, Rigotti E, et al. Newborn Screening for Biotinidase Deficiency. The Experience of a Regional Center in Italy. Front Pediatr. 2021;9:431	Partage d'expérience dans le dépistage, la prise en charge thérapeutique et le suivi des patients présentant un déficit en biotinidase	Etude rétrospective multicentrique en Italie (2014-2020)	Environ 300 000 nouveau-nés dépistés; 37 cas positifs	Analyse activité enzymatique et confirmation génétique d'une mutation sur le gène <i>BTD</i>	37 cas sur environ 300 000 nouveau-nés dépistés = Incidence 1 : 5996 ; différente de la prévalence connue mais en cohérence avec certains centres Traitement prophylactique de tous les patients positif dès le dépistage néonatal > pas d'apparition de symptômes neurologiques Intérêt de poursuivre les travaux concernant les corrélations phénotypes-génotypes encore non établis clairement pour cette pathologie
Deschamps R, Stankoff B, Vignal C, Benoist JF, Wolf B, Gout O. Are we missing patients with biotinidase deficiency in France? Rev Neurol (Paris). mai 2018;174(5):273-4.	Editorial – Deux études de cas de patients diagnostiqués à l'adolescence/ à l'âge adulte	Case report/ Niveau de preuve faible	Patients présentant un déficit en biotinidase	Observations	Deux formes tardives diagnostiquées en FR + description de la symptomatologie des formes tardives
Wolf B. Successful outcomes of older adolescents and adults with profound biotinidase deficiency identified by newborn screening. Genet Med. avr 2017;19(4):396-402.	Etude du devenir de 44 patients diagnostiqués grâce à un dépistage néonatal et supplémenté en biotine de façon précoce avant l'apparition des premiers symptômes	Entretiens avec les patients/ questionnaires/ Faible (faible taille de cohorte)	Patients présentant un déficit en biotinidase (âge moyen 23 ans)	Observations, anamnèse, entretiens	Devenir de 44 patients supplémentés de manière prophylactique : pronostic neurodéveloppemental favorable Bonne observance thérapeutique – rechute des symptômes chez deux patients non observants Grossesses sans particularités chez des mères présentant un déficit profond en biotinidase supplémentées de manière très précoce
Procter M, Wolf B, Mao R. Forty-eight novel mutations causing biotinidase deficiency. Mol Genet Metab. mars 2016;117(3):369-72	Analyse génotypique	Elevée	Patients présentant un déficit en biotinidase	Séquençage génétique	Identification de 48 nouvelles mutations induisant un déficit en biotinidase

Donti TR, Blackburn PR, Atwal PS. Holocarboxylase synthetase deficiency pre and post newborn screening. Mol Genet Metab Rep. 6 avr 2016;7:40-4	Description de la physiopathologie du déficit en holocarboxylase synthétase et présentation de deux cas cliniques	Cas cliniques	Patients présentant un déficit en holocarboxylase synthétase	Observations, dépistage néonatal	Éléments concernant la physiopathologie du déficit en holocarboxylase synthétase (prévalence 1 : 200 000) Tableau physiologique des patients : augmentation des concentrations en acides: lactique, 3-OH isovalérique, 3-OHpropionique, 3-MCC, méthylcitrique et tiglylglycine (urines) Risque d'acidose métabolique, d'œdème cérébral, de coma ou de décès sans prise en charge thérapeutique Présentation de 5 cas cliniques de phénotypes différents
Gannavarapu S, Prasad C, DiRaimo J, Napier M, Goobie S, Potter M, et al. Biotinidase deficiency: Spectrum of molecular, enzymatic and clinical information from newborn screening Ontario, Canada (2007–2014). Mol Genet Metab. nov 2015;116(3):146-51	Analyse des données collectées par un centre de dépistage du déficit en biotinidase	Etude multicentrique, rétrospective	1 043 895 nouveau-nés dépistés	Anamnèses, observations cliniques, mesure activités enzymatiques, séquençage génétique	71 cas de déficit en biotinidase confirmés sur 1 043 895 nouveau-nés dépistés entre 2007 et 2014 (prévalence calculée 1 : 15000) différente de la prévalence connue pour la maladie = Hypothèse concernant l'existence de populations consanguines importantes au Canada et à proximité des centres de dépistage Description génotypique des mutations Forte hétérogénéité chez les patients présentant un déficit partiel (plusieurs types de mutations, patients symptomatiques ou non, observance thérapeutique) > besoin de guidelines internationales concernant leur prise en charge
Wolf B. Clinical issues and frequent questions about biotinidase deficiency. Mol Genet Metab. mai 2010;100(1):6-13	Répertorier les questions les plus fréquentes posées par les familles ou les soignants non spécialisés	Rapport d'expert (basé sur l'expérience du professionnel)/ Niveau de preuve faible	Rapport d'expert (basé sur l'expérience du professionnel)	Expérience de l'auteur	Préconisations : - Possibilité de tester l'activité de la biotinidase même si le patient est sous traitement - Recommandations de traiter les patients présentant une activité partielle de l'enzyme même si asymptomatiques

					- 5-20 mg est la dose recommandée pour traiter les patients présentant un déficit en biotinidase - Précisions concernant les circonstances nécessitant une analyse génétique Devenir des patients traités dès la naissance > traitement prophylactique permet d'éviter l'apparition des symptômes
Weber P, Scholl S, Baumgartner ER. Outcome in patients with profound biotinidase deficiency: relevance of newborn screening. Dev Med Child Neurol. 2004;46(7):481-4	Etude de l'influence du traitement prophylactique, du niveau d'activité résiduelle de l'enzyme et de la présence initiale de symptômes sur le développement des patients présentant un déficit en biotinidase	Etude sur 37 patients	Patients présentant un déficit en biotinidase	Mesure activité enzymatique, Test Vineland, questionnaire à destination des cliniciens et des familles	Pas de symptômes neurologiques chez les patients traités de manière prophylactique Observation d'un délai d'acquisition de la parole et de la marche chez les patients supplémentés après l'apparition de symptômes Pas de différence dans les capacités d'adaptation sociale entre les patients supplémentés de manière prophylactique et les patients supplémentés après l'apparition des symptômes Persistance de certains troubles ophtalmologiques chez certains patients supplémentés et symptomatiques
Grünewald, S., M. P. Champion, J. V. Leonard, J. Schaper, et A. a. M. Morris. 2004. « Biotinidase Deficiency: A Treatable Leukoencephalopathy ». Neuropediatrics 35 (4): 211-16. https://doi.org/10.1055/s-2004-821080	Histoires cliniques et données neuroradiologiques de 5 patients présentant un déficit en biotinidase	Faible (faible cohorte)	Patients présentant un déficit en biotinidase	Données cliniques	Royaume-Uni – Apparition des symptômes entre 4 semaines et 5 mois – 4/5 patients avec épilepsie en premier symptôme – Imagerie : anomalies de la substance blanche, élargissement du système ventriculaire – devenir des patients : troubles visuels, auditifs, retards développementaux persistants pour certains – Diagnostic à envisager chez les patients (jusqu'à 10 ans) étant donné le caractère traitable de la maladie et le pronostic très favorable

					chez les patients traités de façon très précoce
Santer R, Muhle H, Suormala T, Baumgartner ER, Duran M, Yang X, et al. Partial response to biotin therapy in a patient with holocarboxylase synthetase deficiency: clinical, biochemical, and molecular genetic aspects. Mol Genet Metab. juill 2003;79(3):160-6	Cas clinique	Cas clinique/ faible	Patient présentant un déficit en holocarboxylase synthase	Observations cliniques, traitement d'épreuve, analyses biologiques, séquençage génétique	Cas clinique concernant une patiente présentant un déficit en holocarboxylase synthetase avec une réponse partielle à la biotine contrairement aux autres cas rapportés dans la littérature répondant majoritairement favorablement à une dose quotidienne de biotine inférieure à 10 mg/jour. L'hypothèse avancée par les auteurs est que cette réponse uniquement partielle serait directement liée au type de mutation dont la patiente est atteinte. Une meilleure connaissance des mutations pourra permettre, dans le futur, un ajustement thérapeutique au cas par cas.
Touma E, Suormala T, Baumgartner ER, Gerbaka B, Ogier de Baulny H, Loiselet J. Holocarboxylase synthetase deficiency: Report of a case with onset in late infancy. J Inherit Metab Dis. 1999	Case Report	Case report	Patient présentant un déficit en holocarboxylase synthase	Traitement d'épreuves/analyses biologiques	Etude de cas indiquant une possible apparition tardive des symptômes (en dehors de la période néonatale) + Etat des connaissances sur la pathologie
Wolf B, Pomponio RJ, Norrgard KJ, Lott IT, Baumgartner ER, Suormala T, et al. Delayed-onset profound biotinidase deficiency. J Pediatr. 1 févr 1998;132(2):362-5.	Case report	Case Report/ Faible	Patient présentant un déficit profond en biotinidase (activité <4%)	Observations	Apparition tardive des symptômes (>10 ans) chez 4 patients présentant un déficit profond en biotinidase

3 Convulsions sensibles à la vitamine B9

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
-	-	-	-	-	-	-

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Pope S, Artuch R, Heales S, Rahman S. Cerebral folate deficiency: Analytical tests and differential diagnosis. J Inherit Metab Dis. 2019;42(4):655-72.	Etat des connaissances concernant le déficit cérébral en folates	Non	/	Patients présentant un déficit cérébral en folates	/	Etat de l'art concernant : -les physiopathologies à l'origine d'un déficit cérébral en folates -les méthodes d'analyses diagnostiques permettant leur dépistage -les causes de carences en folates - les options thérapeutiques
Mastrangelo M. Actual Insights into Treatable Inborn Errors of Metabolism Causing Epilepsy. J Pediatr Neurosci. 2018;13(1):13-23.	Etat des connaissances concernant le déficit cérébral en folates	Non	/	Déficit cérébral en folates	/	Physiopathologies: autoanticorps ou mutation du gène <i>FOLR1</i> . La mesure du 5-MTHF permet le diagnostic. Symptomatologie : régression psychomotrice après développement initial normal, troubles du comportement, faible croissance crânienne, ataxie, hypotonie, spasticité, dyskinésie et épilepsie avant 3 ans Prise en charge thérapeutique : acide folinique 1–5 mg/kg/jour

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Ramaekers V, Sequeira JM, Quadros EV. Clinical recognition and aspects of the cerebral folate deficiency syndromes. Clin Chem Lab Med. 1 mars 2013;51(3):497-511.	Etat des connaissances	Non	NC	Déficiences cérébrales en folate sans déficit périphérique	/	Estimation prévalence du déficit cérébral en folate sans anomalie périphérique associée (1: 4000; 1: 6000) Etat de l'art concernant les hypothèses à l'origine du déficit cérébral en folate Manifestations cliniques des patients présentant un déficit cérébral en folates Workflow pour la conduite diagnostique (incluant les diagnostics différentiels à envisager) Etat de l'art concernant les stratégies thérapeutiques

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention et critères de jugement	Résultats et signification
Brunetti S, Malerba L, Giordano L, Parrini E, Guerrini R, Palumbo G, et al. Cerebral folate transporter deficiency syndrome in three siblings: Why genetic testing for developmental and epileptic encephalopathies should be performed early and include the FOLR1 gene. Am J Med Genet A. 2021;185(8):2526-31.	Etude de cas + résumé des manifestations cliniques rapportées dans la littérature pour les patients présentant une mutation du gène <i>FOLR1</i>	Faible (1 famille de 3 patients pour la partie étude de cas)/ Analyse systématique de la littérature basée sur l'étude d'une vingtaine de cas	3 Patients d'une même famille présentant une mutation du gène <i>FOLR1</i>	Investigations cliniques, observations, EEG, analyses génétiques, traitement thérapeutique	Présentation de trois cas de patients apparentés (frères et sœurs). Devant un tableau clinique épileptique et une régression neurodéveloppementale, établissement d'un diagnostic très tardif (après 15 ans de symptômes) en faveur d'un déficit cérébral en folates lié à une mutation du gène <i>FOLR1</i>. Pas d'amélioration sous traitement par acide folinique (imputé au diagnostic très tardif et à la sévérité des déficits déjà installés) Les auteurs insistent sur la nécessité d'envisager précocement ce type de diagnostic étant donné son caractère traitable lorsque le

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention et critères de jugement	Résultats et signification
					déficit n'est pas encore trop sévèrement installé.
Masingue, Marion, Jean-François Benoist, Emmanuel Roze, Fathi Moussa, Frédéric Sedel, Catherine Lubetzki, et Yann Nadjar. 2019. « Cerebral Folate Deficiency in Adults: A Heterogeneous Potentially Treatable Condition ». Journal of the Neurological Sciences 396 (janvier): 112-18. https://doi.org/10.1016/j.jns.2018.11.014 .	Description des phénotypes (et réponses cliniques à l'acide folinique) de patients adultes présentant un déficit cérébral en folates quelle que soit l'étiologie	Etude rétrospective	Patients présentant un déficit cérébral en folates (différentes étiologies) / Cohorte de 224 patients	Observations cliniques, dosages biologiques, test thérapeutique, imagerie	Le dosage du 5MTHF dans le LCR devrait être considéré chez tous les patients présentant une pathologie mitochondriale, des calcifications cérébrales ou un syndrome neurologique complexe à fortiori si associé à des anomalies de la substance blanche.
Gales, Ana, Marion Masingue, Stephanie Millecamps, Stephane Giraudier, Laure Grosliere, Claude Adam, Claudio Salim, Vincent Navarro, et Yann Nadjar. 2018. « Adolescence/Adult Onset MTHFR Deficiency May Manifest as Isolated and Treatable Distinct Neuro-Psychiatric Syndromes ». Orphanet Journal of Rare Diseases 13 (1): 29. https://doi.org/10.1186/s13023-018-0767-9 .	Etude de cas	Faible – case report	2 patients présentant un déficit en MTHFR issus d'une même famille	Investigations cliniques, imagerie, génétique	Etude de cas : deux patients atteints d'un déficit en MTHFR avec présentation épileptique isolée à l'âge adulte
Mafi S, Laroche-Raynaud C, Chazelas P, Lia A-S, Derouault P, Sturtz F, et	Etude de cas	Etude de cas / Méthodologie descriptive	1 patient présentant une mutation du gène <i>FOLR1</i>	Séquençage génétique/ Traitement d'épreuve/ Observations cliniques	Etude de cas : description des manifestations cliniques chez une patiente présentant un

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention et critères de jugement	Résultats et signification
al. Pharmacoresistant Epilepsy in Childhood: Think of the Cerebral Folate Deficiency, a Treatable Disease. Brain Sci. 22 oct 2020;10(11):762.					déficit cérébral en folate avec mutation sur le gène <i>FOLR1</i> Amélioration clinique du patient après introduction d'un traitement par acide folinique (<i>per os</i> et par IV) enrichi en calcium Récupération incomplète du patient + Etat des connaissances sur le cycle métabolique des folates chez l'Homme et leur transport intracérébral
Delmelle F, Thöny B, Clapuyt P, Blau N, Nassogne M-C. Neurological improvement following intravenous high dose folinic acid for cerebral folate transporter deficiency caused by FOLR-1 mutation. Eur J Paediatr Neurol. sept 2016;20(5):709-13	Etude de cas	Etude de cas/ Méthodologie descriptive	2 sœurs présentant une mutation du gène <i>FOLR1</i>	Séquençage génétique/ Traitement d'épreuve/ Observations cliniques	Etude de cas : Amélioration de l'état clinique de deux patients après introduction d'un traitement par acide folinique en IV ; de façon mensuelle, en plus d'un traitement quotidien <i>per os</i> (n'ayant pas permis le contrôle de l'épilepsie et/ou la complète résolution des symptômes) chez des patients présentant un déficit cérébral en folates induit par une mutation du gène <i>FOLR1</i>
Grapp M, Just IA, Linnankivi T, Wolf P, Lücke T, Häusler M, et al. Molecular characterization of folate receptor 1 mutations delineates cerebral folate transport deficiency. Brain. juill 2012;135(7):2022-31.	Screening sur le plan biomoléculaire, génétique et clinique de 72 patients présentant un déficit cérébral en folates	Etude rétrospective multicentrique / Cohorte de 72 patients	Patients recrutés si concentration 5-MTHF concentration <40 nmol/L	Caractérisation biomoléculaire, séquençage génétique, observations cliniques	Manifestations cliniques observées chez 72 patients présentant un déficit cérébral en folates (dont 10 cas de mutations du gène <i>FOLR1</i>) Concentrations en 5-MTHF <5 nmol/L chez les patients présentant une mutation du gène <i>FOLR1</i> . Identification de 4 nouvelles mutations du gène <i>FOLR1</i> entraînant un déficit fonctionnel des récepteurs FRα. La sévérité clinique ne semble pas corrélée avec l'activité résiduelle des récepteurs FRα

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention et critères de jugement	Résultats et signification
Steinfeld R, Grapp M, Kraetzner R, Dreha-Kulaczewski S, Helms G, Dechent P, et al. Folate Receptor Alpha Defect Causes Cerebral Folate Transport Deficiency: A Treatable Neurodegenerative Disorder Associated with Disturbed Myelin Metabolism. Am J Hum Genet. sept 2009;85(3):354-63.	Etude de cas	/	3 patients présentant une mutation du gène <i>FOLR1</i>	Investigations cliniques/ séquençage ADN, biologie moléculaire	Publication historique : Identification du gène <i>FOLR1</i> , codant pour le récepteur FR α , impliqué dans certaines formes de déficit cérébral en folates

Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles

Sources consultées	Bases de données : Pubmed
Période de recherche	2011-2021
Langues retenues	Anglais- français
Mots clés utilisés	Neonatal epilepsy Inborn errors of metabolism B6 : Pyridoxal phosphate responsive epilepsy pyridoxine dependent epilepsy ALDH7A1 PNPO PLPBP B8 : Biotinidase deficiency Biotinidase epilepsy seizures Biotinidase diagnostic/management Holocarboxylase synthetase deficiency B9 : <i>FOLR1</i>
Nombre d'études recensées	B6 : 180 B8 : 60 B9 : 30
Nombre d'études retenues	74

* date de début et fin de la recherche, bases de données, mots clés renseignés

Critères de sélection des articles

Les articles ont été sélectionnés selon :

- leur date de publication (environ 2011-2021)
- le journal éditeur (revue internationale à comité de lecture)
- langue (anglais ou français)

Annexe 2 Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Pr Nguyen, Centre de référence Epilepsies rares (Lille) et Pr Milh (Centre de référence, Epilepsies rares, Marseille) et Mme Marine Rocquin-Plumel, chef de projet au sein du centre référence Epilepsies rares de Lille.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs (dans l'ordre alphabétique)

- Pr Jean-François Benoist, (biologiste, Laboratoire de Biochimie métabolique, CR Maladies Héréditaires du Métabolisme, CHU Necker-Enfants Malades, Paris)
- Dr Laurence Chaton, (neurologue, CR Epilepsies rares, Lille)
- Dr Jamal Ghomid, (généticien, CR Anomalies du développement, Lille)
- Dr Alice Kuster, (neuropédiatre -neurométabolisme et neurogénétique-, CC Maladies héréditaires du métabolisme, Nantes)
- Dr Agathe Leleux (pharmacien, CHU Lille)
- Dr Karine Mention (métabolicien, CR Maladies héréditaires du métabolisme, Lille)
- Pr Mathieu Milh, (neuropédiatre, CR Epilepsies rares, Marseille)
- Dr Yann Nadjar (neurologue, UF Neurométabolisme, Centre de Référence des Maladies Lysosomales, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris)
- Pr Sylvie Nguyen (neuropédiatre, CR Epilepsies rares, Lille)
- Dr Adeline Trauffer (neuropédiatre, CR Epilepsies rares, Lille)

Groupe de travail relecture

- Dr Marie Thérèse Abi Warde, Pédiatre, CC Maladies héréditaires du métabolisme, CHU STRASBOURG
- Dr Jean-Meidi Alili, Pharmacien, Filière G2M, CHU-Necker Enfants Malades, Paris
- Dr Mohamed Boukhris, pédiatre néonatalogue, Lille
- Dr Pierre-Antoine Faye, Biochimie et Biologie Moléculaire, Limoges
- Dr Florence Flamein, pédiatre néonatalogue, Lille
- Dr Apolline Imbard, biologiste, Laboratoire de Biochimie métabolique, CR Maladies Héréditaires du Métabolisme, CHU Necker-Enfants Malades, Paris
- Dr Frédéric Lecouvez, médecin généraliste, CR Epilepsies rares, Lille
- Pr Marie-Cécile Nassogne, neuropédiatre, Cliniques universitaires Saint-Luc Bruxelles
- Dr Florence Riccardi, généticienne, Service de génétique médicale, Centre de compétence AnDDI - Rares, Hôpital Sainte Musse, CHITS, Toulon, France

CR Epilepsies rares :

- Pr Stéphane Auvin, neuropédiatre, CR Epilepsies rares, Paris, Robert-Debré
- Dr Anne de Saint-Martin, neuropédiatre, CR Epilepsies rares, Strasbourg

Associations

Dr Simone Fortier, neurologue, Epilepsie France

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du (des) centre(s) de référence.

Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire

Échanges téléphoniques : 03/08 ; 09/08 ; 25/08 ; 01/09 ; 03/09 ; 07/09 ; 16/09, 09/12 ; 11/02 ; 17/02 ; 23/02 ; 24/02 ; 25/02 ; 07/03 ; 08/03 ; Réunions pluridisciplinaires 06/09/21 ; 24/09/21 ; 03/12/21, 14/01/22 ; 14/03/22 ; 06/05/22 : Echanges d'emails

Annexe 3. Références bibliographiques

- Alghamdi M, Bashiri FA, Abdelhakim M, Adly N, Jamjoom DZ, Sumaily KM, Alghanem B, Arold ST. Phenotypic and molecular spectrum of pyridoxamine-5'-phosphate oxidase deficiency: A scoping review of 87 cases of pyridoxamine-5'-phosphate oxidase deficiency. *Clinical Genetics*. 2021; 99 (1); 99-110. <https://doi.org/10.1111/cge.13843>.
- Abend, NS, Dlugos, DJ. Treatment of Refractory Status Epilepticus: Literature Review and a Proposed Protocol. *Pediatric Neurology*. 2008; 38 (6); 377-90. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2008.01.001>.
- Arya, R, Rotenberg, A. Dietary, Immunological, Surgical, and Other Emerging Treatments for Pediatric Refractory Status Epilepticus. *Seizure, Pediatric Convulsive Status Epilepticus*. 2019; 68: 89-96. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.09.002>.
- Basura GJ, Hagland SP, Wiltse AM, Gospe SM. 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*. 2009;168(6):697-704
- Bok LA, Been JV, Struys EA, Jakobs C, Rijper EA, Willemsen MA. Antenatal Treatment in Two Dutch Families with Pyridoxine-Dependent Seizures. *European Journal of Pediatrics*. 2010; 169 (3): 297-303. <https://doi.org/10.1007/s00431-009-1020-2>.
- Bok LA, Maurits NM, Willemsen MA, Jakobs C, Teune LK, Poll-The BT, De Coo IF, et al. The EEG Response to Pyridoxine-IV Neither Identifies nor Excludes Pyridoxine-Dependent Epilepsy. *Epilepsia*. 2010; 51 (12): 2406-11. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02747.x>.
- Bok LA, Halbertsma FJ, Houterman S, Wevers RA, Vreeswijk C, Jakobs C, Struys E, Van Der Hoeven JH, Sival DA, Willemsen, MA. Long-Term Outcome in Pyridoxine-Dependent Epilepsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2012; 54 (9): 849-54. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2012.04347.x>.
- Brunetti S, Malerba L, Giordano L, Parrini E, Guerrini R, Palumbo G, Parazzini C, Bestetti I, Accorsi P. Cerebral Folate Transporter Deficiency Syndrome in Three Siblings: Why Genetic Testing for Developmental and Epileptic Encephalopathies Should Be Performed Early and Include the FOLR1 Gene. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2021; 185 (8): 2526-31. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62345>.
- Campistol J, Plecko B. Treatable Newborn and Infant Seizures Due to Inborn Errors of Metabolism. *Epileptic Disorders*. 2015; 17 (3): 229-42. <https://doi.org/10.1684/epd.2015.0754>.
- Canda E, Uçar SK, Çoker M. Biotinidase Deficiency: Prevalence, Impact And Management Strategies. *Pediatr Health Med Ther*. 2020; 11: 127-33.
- Cosnahan, AS, Campbell CT. Inborn Errors of Metabolism in Pediatric Epilepsy. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*. 2019; 24 (5): 398-405. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-24.5.398>.
- Coughlin, CR, Swanson MA, Spector E, Meeks NJL, Kronquist KE, Aslamy M, Wempe MF et al. The genotypic spectrum of ALDH7A1 mutations resulting in pyridoxine dependent epilepsy: A common epileptic encephalopathy. *Journal of inherited metabolic disease*. 2019; 42 (2): 353-61. <https://doi.org/10.1002/jimd.12045>.
- Coughlin, CR., Tseng LA, Abdenur JE, Ashmore C, Boemer F, Bok LA, Boyer M, et al. Consensus Guidelines for the Diagnosis and Management of Pyridoxine-dependent Epilepsy Due to A-aminoacidic Semialdehyde Dehydrogenase Deficiency. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2021; 44 (1): 178-92. <https://doi.org/10.1002/jimd.12332>.
- Darin N, Reid E, Prunetti L, Samuelsson L, Husain RA, Wilson M, El Yacoubi B, et al. Mutations in PROSC Disrupt Cellular Pyridoxal Phosphate Homeostasis and Cause Vitamin-B6-Dependent Epilepsy. *The American Journal of Human Genetics*. 2016; 99 (6): 1325-37. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2016.10.011>.
- Delmelle F, Thöny B, Clapuyt P, Blau N, Nassogne MC. Neurological Improvement Following Intravenous High-Dose Folinic Acid for Cerebral Folate Transporter Deficiency Caused by FOLR-1 Mutation. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2016; 20 (5): 709-13. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2016.05.021>.
- Deschamps R, Stankoff B, Vignal C, Benoist JF, Wolf B, Gout O. Are We Missing Patients with Biotinidase Deficiency in France? *Revue Neurologique*. 2018; 174 (5): 273-74. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2017.11.007>.
- Donti, TR, Blackburn PR, Atwal PS. Holocarboxylase synthetase deficiency pre and post newborn screening. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*. 2016; 7: 40-44. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2016.03.007>.
- Du X, Chen Y, Zhao Y, Luo W, Cen Z, Hao W. Dramatic Response to Pyridoxine in a Girl with Absence Epilepsy with Ataxia Caused by a de Novo CACNA1A Mutation. *Seizure*. 2017; 45: 189-91. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.12.020>.

- Dulac O, Plecko B, Gataullina S, Wolf NI. Occasional Seizures, Epilepsy, and Inborn Errors of Metabolism ». *The Lancet Neurology*. 2014; 13 (7): 727-39. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70110-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70110-3).
- Évaluation de la pertinence du dépistage néonatal sanguin du déficit en biotinidase (BIOT) Juillet 2020 – QUEBEC Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)
- Falsaperla R, Vari MS, Toldo I, Murgia A, Sartori S, Vecchi M, et al. Pyridoxine-dependent epilepsies: an observational study on clinical, diagnostic, therapeutic and prognostic features in a pediatric cohort. *Metab Brain Dis*. 2018; 33(1):261-9.
- Farmania R, Garg D, Sharma S. Status Epilepticus in Neonates and Infants. *Annals of Indian Academy of Neurology*. 2020; 23 (6): 747-54. https://doi.org/10.4103/aian.AIAN_189_20.
- Gales A, Masingue M, Millecamps S, Giraudier S, Grosliere L, Adam C, Salim C, Navarro V, Nadjar V. Adolescence/Adult Onset MTHFR Deficiency May Manifest as Isolated and Treatable Distinct Neuro-Psychiatric Syndromes. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2018; 13 (1): 29. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0767-9>.
- Gallagher RC, Van Hove JLK, Scharer G, Hyland K, Plecko B, Waters PJ et al. Folinic Acid–Responsive Seizures Are Identical to Pyridoxine-Dependent Epilepsy. *Annals of Neurology*. 2009; 65 (5): 550-56. <https://doi.org/10.1002/ana.21568>.
- Gannavarapu S, Prasad C, DiRaimo J, Napier M, Goobie S, Potter M, Chakraborty P, et al. Biotinidase Deficiency: Spectrum of Molecular, Enzymatic and Clinical Information from Newborn Screening Ontario, Canada (2007–2014). *Molecular Genetics and Metabolism*. 2015; 116 (3): 146-51. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2015.08.010>.
- Ghatge MS, Al Mughran M, Omar AM, Safo MK. Inborn Errors in the Vitamin B6 Salvage Enzymes Associated with Neonatal Epileptic Encephalopathy and Other Pathologies. *Biochimie*. 2021; 183: 18-29. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2020.12.025>.
- Gomes D, Pimentel J, Bentes C, de Sousa DA, Antunes AP, Alvarez A, Costa Z. Consensus Protocol for the Treatment of Super-Refractory Status Epilepticus. *Acta Médica Portuguesa*. 2018; 31 (10): 598. <https://doi.org/10.20344/amp.9679>.
- Glass HC, Rowitch DH. The role of the neuro-intensive care nursery for neonatal encephalopathy ». *Clinics in perinatology*. 2016; 43 (3): 547-57. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2016.04.011>.
- Grapp M, Just I A, Linnankivi T, Wolf P, Lücke T, Häusler M, Gärtner J, Steinfeld R. « Molecular Characterization of Folate Receptor 1 Mutations Delineates Cerebral Folate Transport Deficiency ». *Brain*. 2012; 135 (7): 2022-31. <https://doi.org/10.1093/brain/aww122>.
- Grillo E, Da Silva RJM, Barbato JH. « Pyridoxine-Dependent Seizures Responding to Extremely Low-Dose Pyridoxine ». *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2001; 43 (6): 413-15. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2001.tb00230.x>.
- Grünwald S, Champion MP, Leonard JV, Schaper J, Morris AAM. Biotinidase Deficiency: A Treatable Leukoencephalopathy. *Neuropediatrics*. 2004; 35 (4): 211-16. <https://doi.org/10.1055/s-2004-821080>.
- Guerin, A, Aziz AS, Mutch C, Lewis J, Go CY, Mercimek-Mahmutoglu S. Pyridox(Am)ine-5-Phosphate Oxidase Deficiency Treatable Cause of Neonatal Epileptic Encephalopathy With Burst Suppression: Case Report and Review of the Literature. *Journal of Child Neurology*. 2015; 30 (9): 1218-25. <https://doi.org/10.1177/0883073814550829>.
- Hatch J, Coman D, Clayton P, Mills P, Calvert S, Webster RI, Riney K. Normal Neurodevelopmental Outcomes in PNPO Deficiency: A Case Series and Literature Review. *JIMD Reports*. 2015; 26 : 91-97. https://doi.org/10.1007/8904_2015_482.
- Heath O, Pitt J, Mandelstam S, Kuschel C, Vasudevan A, Donoghue S. Early onset vitamin B6-dependent epilepsy due to pathogenic PLPBP variants in a premature infant: A case report and review of the literature. *JIMD Reports*. 2020; 58 (1): 3-11. <https://doi.org/10.1002/jmd2.12183>.
- Hunt, AD, Stokes J, Mccrory WW, Stroud HH. Pyridoxine dependency: report of a case of intractable convulsions in an infant controlled by pyridoxine - American Academy of Pediatrics. *Pediatrics*. 1954; 13 (2): 140-45. <https://pediatrics.aappublications.org/content/13/2/140>.
- Kirmani BF, Au K, Ayari L, John M, Shetty P, Delorenzo RJ. Super-Refractory Status Epilepticus: Prognosis and Recent Advances in Management. *Aging and Disease*. 2021; 12 (4): 1097-1119. <https://doi.org/10.14336/AD.2021.0302>.
- Kunnanayaka V, Jain P, Sharma S, Seth A, Aneja S. Addition of Pyridoxine to Prednisolone in the Treatment of Infantile Spasms: A Pilot, Randomized Controlled Trial. *Neurology India*. 2018; 66 (2): 385. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.227281>.
- Kuo MF, Wang HS. Pyridoxal Phosphate-Responsive Epilepsy with Resistance to Pyridoxine. *Pediatric Neurology*. 2002; 26 (2): 146-47. [https://doi.org/10.1016/S0887-8994\(01\)00357-5](https://doi.org/10.1016/S0887-8994(01)00357-5).

- Mafi S, Laroche-Raynaud C, Chazelas P, Lia AS, Derouault P, Sturtz F, Baaj Y, et al. Pharmacoresistant Epilepsy in Childhood: Think of the Cerebral Folate Deficiency, a Treatable Disease. *Brain Sciences*. 2020 ; 10 (11): 762. <https://doi.org/10.3390/brainsci10110762>.
- Maguolo A, Rodella G, Dianin A, Monge I, Messina M, Rigotti E, Pellegrini F et al. Newborn Screening for Biotinidase Deficiency. The Experience of a Regional Center in Italy. *Frontiers in Pediatrics*. 2021; 9: 431. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.661416>.
- Mandia D, Shor N, Benoist JF, Nadjar Y. Adolescent-Onset and Adult-Onset Vitamin-Responsive Neurogenetic Diseases: A Review. *JAMA Neurology*. 2021 ; 78 (4): 483. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.4911>.
- Masingue M, Benoist JF, Roze E, Moussa F, Sedel F, Lubetzki C, Nadjar Y. Cerebral Folate Deficiency in Adults: A Heterogeneous Potentially Treatable Condition. *Journal of the Neurological Sciences*. 2019; 396 (janvier): 112-18. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2018.11.014>.
- Mastrangelo M. Actual Insights into Treatable Inborn Errors of Metabolism Causing Epilepsy. *Journal of Pediatric Neurosciences*. 2018; 13 (1): 13-23. https://doi.org/10.4103/JPN.JPN_160_16.
- Mastrangelo M, Cesario S. Update on the Treatment of Vitamin B6 Dependent Epilepsies. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2019; 19 (11): 1135-47. <https://doi.org/10.1080/14737175.2019.1648212>.
- Mercimek-Mahmutoglu S, Cordeiro D, Cruz V, Hyland K, Struys EA, Kyriakopoulou L, Mamak E. Novel Therapy for Pyridoxine Dependent Epilepsy Due to ALDH7A1 Genetic Defect: L-Arginine Supplementation Alternative to Lysine-Restricted Diet. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2014; 18 (6): 741-46. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2014.07.001>.
- Mills PB, Surtees RAH, Champion MP, Beesley CE, Dalton N, Scambler PJ, Heales SJR et al. Neonatal Epileptic Encephalopathy Caused by Mutations in the PNPO Gene Encoding Pyridox(Am)ine 5'-Phosphate Oxidase. *Human Molecular Genetics*. 2005; 14 (8): 1077-86. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddi120>.
- Mills PB, Struys E, Jakobs C, Plecko B, Baxter P, Baumgartner M, Willemsen MAP et al. Mutations in Antiquitin in Individuals with Pyridoxine-Dependent Seizures. *Nature Medicine*. 2006; 12 (3): 307-9. <https://doi.org/10.1038/nm1366>.
- Mills PB, Camuzeaux SSM, Footitt EJ, Mills KA, Gissen P, Fisher L, Das KB et al. Epilepsy Due to PNPO Mutations: Genotype, Environment and Treatment Affect Presentation and Outcome. *Brain*. 2014; 137 (5): 1350-60. <https://doi.org/10.1093/brain/awu051>.
- Mohanlal S, Bindu PS, Sureshbabu S, Kumar S. Variable Treatment Response in a Patient with Pyridoxal N Phosphate Oxidase (PNPO) Deficiency- Understanding the Paradox. *Epilepsy & Behavior Reports*. 2020; 14: 100357. <https://doi.org/10.1016/j.ebr.2020.100357>.
- Ohtahara S, Yamatogi Y, Ohtsuka Y. Vitamin B6 Treatment of Intractable Seizures. *Brain and Development*. 2011; 33 (9): 783-89. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2011.01.010>.
- Osman C, Foulds N, Hunt D, Jade Edwards C, Prevett M. Diagnosis of Pyridoxine-dependent Epilepsy in an Adult Presenting with Recurrent Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2020; 61(1): e1-e6.
- Plecko B, Paul K, Mills P, Clayton P, Paschke E, Maier O, Hasselmann O et al. Pyridoxine responsiveness in novel mutations of the PNPO gene. *Neurology*. 2014; 82 (16): 1425-33. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000344>.
- Plecko B, Zweier M, Begemann A, Mathis D, Schmitt B, Striano P, Baethmann M et al. Confirmation of Mutations in PROSC as a Novel Cause of Vitamin B6-Dependent Epilepsy. *Journal of Medical Genetics*. 2017; 54 (12): 809-14. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2017-104521>.
- Parra M, Stahl S, Hellmann H. Vitamin B6 and Its Role in Cell Metabolism and Physiology. *Cells*. 2018; 7 (7): 84. <https://doi.org/10.3390/cells7070084>.
- Pope S, Artuch R, Heales S, Rahman S. Cerebral Folate Deficiency: Analytical Tests and Differential Diagnosis. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2019; 42 (4): 655-72. <https://doi.org/10.1002/jimd.12092>.
- Porri S, Fluss J, Plecko B, Paschke E, Korff C, Kern I. Positive Outcome Following Early Diagnosis and Treatment of Pyridoxal-5'-Phosphate Oxidase Deficiency: A Case Report. *Neuropediatrics*. 2013; 45 (01): 064-068. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1353489>.
- Procter M, Wolf B, Crockett DK, Mao R. The Biotinidase Gene Variants Registry: A Paradigm Public Database. *G3: Genes|Genomes|Genetics*. 2013; 3 (4): 727-31. <https://doi.org/10.1534/g3.113.005835>.
- Procter M, Wolf B, Mao R. Forty-Eight Novel Mutations Causing Biotinidase Deficiency. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2016; 117 (3): 369-72. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.01.002>.
- Ramaekers V, Blau N. Cerebral Folate Deficiency. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2004; 46 (12): 843-51. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2004.tb00451.x>.
- Ramaekers V, Sequeira JM, Quadros EV. Clinical Recognition and Aspects of the Cerebral Folate Deficiency Syndromes. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2013; 51 (3): 497-511. <https://doi.org/10.1515/cclm-2012-0543>.

- Debopam S. A 15-Year-Old with Seizures: Late Diagnosis of Pyridoxine-Dependent Epilepsy. *Acta Neurologica Belgica*. 2016; 116 (4): 667-69. <https://doi.org/10.1007/s13760-016-0624-3>.
- Santer R, Muhle H, Suormala T, Baumgartner ER, Duran M, Yang X, Aoki Y, Suzuki Y, Stephani U. Partial Response to Biotin Therapy in a Patient with Holocarboxylase Synthetase Deficiency: Clinical, Biochemical, and Molecular Genetic Aspects. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2003; 79 (3): 160-66. [https://doi.org/10.1016/S1096-7192\(03\)00091-X](https://doi.org/10.1016/S1096-7192(03)00091-X).
- Srinivasaraghavan R, Parameswaran N, Mathis D, Bürer C, Plecko B. Antiquitin Deficiency with Adolescent Onset Epilepsy: Molecular Diagnosis in a Mother of Affected Offsprings. *Neuropediatrics*. 2018; 49 (02): 154-57. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1621721>.
- Steinfeld R, Grapp M, Kraetzner R, Dreha-Kulaczewski S, Helms G, Dechent P, Wevers R, Grosso S, Gärtner J. Folate Receptor Alpha Defect Causes Cerebral Folate Transport Deficiency: A Treatable Neurodegenerative Disorder Associated with Disturbed Myelin Metabolism. *The American Journal of Human Genetics*. 2009; 85 (3): 354-63. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2009.08.005>.
- Stockler, S. Pyridoxine Dependent Epilepsy and Antiquitin Deficiency. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2011; 13.
- Strovel, ET, Cowan TE, Scott AJ, Wolf B. Laboratory Diagnosis of Biotinidase Deficiency, 2017 Update: A Technical Standard and Guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genetics in Medicine*. 2017; 19 (10): 1079-1079. <https://doi.org/10.1038/gim.2017.84>.
- Touma E, Suormala T, Baumgartner ER, Gerbaka B, Ogier de Baulny H, Loiselet J, Holocarboxylase Synthetase Deficiency: Report of a Case with Onset in Late Infancy. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 1999; 22 (2): 115-22. <https://doi.org/10.1023/A:1005485500096>.
- Van Karnebeek CDM, Hartmann H, Jaggumantri S, Bok LA, Cheng B, Connolly M, Coughlin C et al. Lysine Restricted Diet for Pyridoxine-Dependent Epilepsy: First Evidence and Future Trials. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2012; 107 (3): 335-44. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2012.09.006>.
- Van Karnebeek CDM, Stockler-Ipsiroglu S, Jaggumantri S, Assmann B, Baxter P, Buhas D, Bok LA et al. Lysine-Restricted Diet as Adjunct Therapy for Pyridoxine-Dependent Epilepsy: The PDE Consortium Consensus Recommendations. *JIMD Reports - Case and Research Reports*. 2014; 15:1-11. JIMD Reports. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/8904_2014_296.
- Van Karnebeek CDM, Jaggumntri S. Current Treatment and Management of Pyridoxine-Dependent Epilepsy. *Current Treatment Options in Neurology*. 2015; 17 (2): 7. <https://doi.org/10.1007/s11940-014-0335-0>.
- Van Karnebeek CDM, Tiebout SA, Niermeijer J, Poll-The BT, Ghani A, Coughlin CR, Van Hove JL et al. Pyridoxine-Dependent Epilepsy: An Expanding Clinical Spectrum. *Pediatric Neurology*. 2016; 59: 6-12. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2015.12.013>.
- Ville D, Ginguene C, Maignier S, des Portes V, de Bellescize J. Early Diagnosis of Pyridoxine-Dependent Epilepsy: Video-EEG Monitoring and Biochemical and Genetic Investigation. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2013; 17 (6): 676-80. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2013.06.005>.
- Weber, Peter, Sabine Scholl, E Regula Baumgartner. 2004. Outcome in Patients with Profound Biotinidase Deficiency: Relevance of Newborn Screening. *Developmental Medicine & Child Neurology* 46 (7): 481-84. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2004.tb00509.x>.
- Wilson MP, Plecko B, Mills PB, Clayton PT. Disorders Affecting Vitamin B6 Metabolism. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2019; 42 (4): 629-46. <https://doi.org/10.1002/jimd.12060>.
- Wolf B, Clinical Issues and Frequent Questions about Biotinidase Deficiency. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2010; 100 (1): 6-13. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2010.01.003>.
- Wolf B, The Neurology of Biotinidase Deficiency. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2011; 104 (1-2): 27-34. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2011.06.001>.
- Wolf B, Biotinidase Deficiency: "If You Have to Have an Inherited Metabolic Disease, This Is the One to Have". *Genetics in Medicine*. 2012; 14 (6): 565-75. <https://doi.org/10.1038/gim.2011.6>.
- Wolf B, Successful Outcomes of Older Adolescents and Adults with Profound Biotinidase Deficiency Identified by Newborn Screening. *Genetics in Medicine*. 2017; 19 (4): 396-402. <https://doi.org/10.1038/gim.2016.135>.
- Wolf B, Pomponio RJ, Norrgard KJ, Lott IT, Baumgartner ER, Suormala T, Ramaekers V et al. Delayed-Onset Profound Biotinidase Deficiency. *The Journal of Pediatrics*. 1998; 132 (2): 362-65. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(98\)70464-0](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(98)70464-0).
- Xue J, Qian P, Li H, Wu Y, Xiong H, Zhang YH, Yang ZX. Clinical Characteristics of Two Cohorts of Infantile Spasms: Response to Pyridoxine or Topiramate Monotherapy. *World Journal of Pediatrics*. 2018; 14 (3): 290-97. <https://doi.org/10.1007/s12519-018-0127-9>.
- Zempleni J, Hassan Y, Wijeratne SSK. Biotin and biotinidase deficiency. Expert review of endocrinology & metabolism. 2008; 3 (6): 715-24. <https://doi.org/10.1586/17446651.3.6.715>.