



# Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

## Epilepsies vitamino-sensibles

Déficits en antiquitine,  
en pyridoxamine-5' phosphate oxydase (PNPO),  
en PLP Binding Protein (PLPBP),  
Déficits en biotinidase,  
en holocarboxylase synthétase,  
Déficit cérébral en folates lié à une  
mutation du gène *FOLR1*

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

**AVRIL 2022**

# Sommaire

Liste des abréviations .....	5
<b>PNDS 6</b>	
<b>1 Introduction .....</b>	<b>6</b>
<b>2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins .....</b>	<b>7</b>
<b>3 Physiopathologie des épilepsies vitamino-sensibles .....</b>	<b>9</b>
3.1 Epilepsies sensibles à la vitamine B6	9
3.1.1 Déficit en antiquitine	10
3.1.2 Déficit en PNPO (pyridoxamine-5' phosphate oxydase)	11
3.1.3 Déficit en PLP binding protein (PLPBP)	11
3.2 Epilepsies sensibles à la vitamine B8	12
3.2.1 Déficit en biotinidase	12
3.2.2 Déficit en holocarboxylase synthétase	13
3.3 Epilepsie sensible à la vitamine B9	13
<b>4 Diagnostic et évaluation initiale .....</b>	<b>14</b>
4.1 Objectifs	14
4.2 Professionnels impliqués	14
4.3 Circonstances de découverte	14
4.3.1 Convulsions néonatales	16
4.3.2 Epilepsie pharmaco-résistante de l'enfant	17
4.3.3 Epilepsie pharmaco-résistante de l'adolescent et de l'adulte	18
4.3.4 Etat de mal épileptique	19
4.4 Tableaux cliniques évocateurs	19
4.4.1 Tableau clinique évocateur des épilepsies sensibles à la vitamine B6	19
4.4.2 Tableau clinique évocateur des épilepsies sensibles à la vitamine B8	22
4.4.3 Tableau clinique évocateur des épilepsies sensibles à la vitamine B9	24
4.5 Diagnostics différentiels des épilepsies vitamino-sensibles	25
4.6 Confirmation du diagnostic	25
4.6.1 Déficit en antiquitine	26
4.6.2 Déficit en PNPO (pyridoxamine-5' phosphate oxydase)	27
4.6.3 Déficit en PLP binding protein (PLPBP)	27
4.6.4 Déficit en biotinidase	28
4.6.5 Déficit en holocarboxylase synthétase	28
4.6.6 Mutation du gène <i>FOLR1</i>	29
4.7 Bilan initial après confirmation diagnostic	29
4.8 Annonce du diagnostic et information du patient	30
4.9 Conseil génétique	31
<b>5 Prise en charge thérapeutique .....</b>	<b>32</b>
5.1 Objectifs	32
5.2 Professionnels impliqués	32
5.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autres)	33
5.3.1 Déficit en antiquitine	33
5.3.2 Déficit en PNPO et déficit en PLPBP	36
5.3.3 Effets secondaires suite à une supplémentation long-terme en pyridoxine ou phosphate de pyridoxal	38
5.3.4 Déficit en biotinidase et holocarboxylase synthétase	38
5.3.5 Mutations du gène <i>FOLR1</i>	40

5.4	Transition enfant-adulte	41
5.5	Éducation thérapeutique	42
5.6	Recours aux associations de patients	42
5.7	Disponibilité et remboursements des médicaments/ Préparer la sortie de l'hôpital	42
<b>6</b>	<b>Suivi</b> .....	<b>45</b>
6.1	Objectifs et professionnels impliqués	45
6.2	Rythme et contenu des consultations	46
6.3	Examens complémentaires	47
6.4	Voyager (avec son traitement)	48
	<b>Liste des annexes</b> .....	<b>49</b>
	<b>Annexe 1 : Liste des participants</b> .....	<b>50</b>
	<b>Annexe 2 : Coordonnées des centres de référence, de compétence et des associations de patients</b> .....	<b>52</b>
	<b>Annexe 3 : Encéphalopathies épileptiques répondant (éventuellement partiellement) aux vitamines non traitées dans le PNDS</b> .....	<b>55</b>
	<b>Annexe 4 : Explorations cliniques, fonctionnelles et métaboliques larges à conduire devant une épilepsie néonatale réfractaire sans étiologie</b> .....	<b>62</b>
	<b>Annexe 5. Test thérapeutique et bilans métaboliques préconisés en cas de suspicion d'épilepsie sensible à la vitamine B6</b> .....	<b>63</b>
	<b>Annexe 6 : Test thérapeutique et bilans métaboliques préconisés en cas de suspicion d'épilepsie sensible à la vitamine B8</b> .....	<b>65</b>
	<b>Annexe 7 : Test thérapeutique et bilan métabolique préconisés en cas de suspicion d'épilepsie sensible à la vitamine B9 (FOLR1)</b> .....	<b>66</b>
	<b>Annexe 8 : Recommandations concernant les prélèvements et conditionnements des échantillons biologiques</b> .....	<b>67</b>
	<b>Annexe 9 : Recommandations concernant les apports journaliers en lysine et protéines dans le cadre du régime contrôlé en lysine</b> .....	<b>68</b>
	<b>Annexe 10 : Démarches médico-sociales</b> .....	<b>69</b>
	<b>Annexe 11 : Références bibliographiques</b> .....	<b>71</b>

## Liste des abréviations

AAH : Allocation adulte handicapé  
αAASA : α-aminoacétique semialdéhyde  
AEEH : Allocation d'éducation de l'enfant handicapé  
ALD : Affection de Longue Durée  
ATU : Autorisation temporaire d'utilisation  
CPDPN : Centres Pluridisciplinaires de Diagnostic Prénatal  
EEG : Electroencéphalogramme  
ENMG : Electroneuromyogramme  
ETP : Education thérapeutique du patient  
GABA : Acide γ-aminobutyrique  
IME : Institut médico-éducatif  
IEM : Institut d'éducation motrice  
LCR : Liquide céphalo-rachidien  
MDPH : Maison départementale des personnes handicapées  
MPR : Médecine physique et de réadaptation  
PEV : Potentiels Evoqués Visuels  
P6C : Pipérideine-6-carboxylate  
PLP : Phosphate de pyridoxal  
PCH : Prestation de compensation du handicap  
PNDS : Protocole National de Diagnostic et de Soins  
PLPBP : PLP Binding protein  
PNPO : Pyridoxamine-phosphate-oxydase  
RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire  
VMO : Vitamines, minéraux et oligo-éléments  
5-MTHF : Acide 5-méthyltétrahydrofolique

# PNDS

## 1 Introduction

Les vitamines sont des substances indispensables au fonctionnement de l'organisme qui ne peuvent pas être synthétisées (ou produites en quantité suffisante). Elles doivent être fournies par l'alimentation en quantité très variable selon les vitamines, de quelques microgrammes à quelques milligrammes par jour. Treize substances répondent à cette définition et sont classées en vitamines hydrosolubles ou vitamines liposolubles. Les vitamines liposolubles peuvent être stockées dans l'organisme, ce qui n'est pas le cas des vitamines hydrosolubles dont les apports doivent être réguliers.

De nombreuses pathologies ont été décrites en rapport avec un déficit d'apport (scorbut avec la vitamine C) ou d'absorption (anémie de Biermer et vitamine B12), plus rarement avec un excès d'apport (hypercalcémie et vitamine D). A côté de ces maladies par déficit en vitamines, il existe des pathologies dites "vitamino-dépendantes" caractérisées par un défaut direct ou indirect du métabolisme de la vitamine aboutissant à son inefficacité, malgré des apports normaux.

Certaines de ces maladies se révèlent par une épilepsie, qui sera résistante aux médicaments antiépileptiques et ne sera améliorée ou guérie que par l'administration de la vitamine en cause à doses pharmacologiques. L'épilepsie n'est généralement pas le seul symptôme car les perturbations métaboliques induites peuvent toucher l'ensemble du fonctionnement cérébral ainsi que celui d'autres organes.

Les analyses génétiques ont pris une place importante dans la prise en charge diagnostique (confirmation voire identification) de ces maladies. A ce jour, elles ont toutes une hérédité autosomique récessive. Du fait d'un risque de récurrence de 25%, l'information et l'accompagnement des couples est indispensable.

**Ce protocole national de diagnostic et de soin (PNDS) est centré sur les maladies dont la symptomatologie principale est l'épilepsie et pour lesquelles le traitement repose sur la supplémentation en vitamines à doses pharmacologiques. Les maladies métaboliques comportant une épilepsie qui n'est pas au premier plan et les maladies métaboliques sans épilepsie mais répondant à des traitements vitaminiques ne sont pas concernées par ce PNDS. Les principales maladies métaboliques comportant une épilepsie qui n'est pas au premier plan mais répondant (éventuellement partiellement) à des traitements vitaminiques sont évoquées en annexe 3 à titre informatif.**

Ces maladies sont très rares mais il faut savoir les évoquer car l'enjeu thérapeutique est majeur. Malgré les progrès dans les analyses biochimiques et génétiques de ces maladies, l'introduction d'une supplémentation vitaminique et l'observation attentive de ses effets sur l'épilepsie restent les éléments clés du diagnostic et de leur prise en charge. En l'absence d'un dépistage néonatal ou de tests thérapeutiques systématiques, il n'est pas possible d'établir une prévalence fiable de ces maladies.

Les symptômes évocateurs, les examens complémentaires nécessaires au diagnostic et les modalités des tests thérapeutiques sont les points les plus importants de ce PNDS. Les aspects concernant les prises en charge des conséquences non spécifiques à ces maladies ne seront pas développés. Le traitement améliore l'épilepsie mais la plupart des patients vont garder des troubles neurologiques et des troubles du neurodéveloppement qui nécessitent une prise en charge prolongée et multidisciplinaire.

Les vitamines les plus fréquemment en cause dans les épilepsies sont des vitamines hydrosolubles du groupe B : la pyridoxine (B6), la biotine (B8) et l'acide folique (B9).

La forme la plus typique d'épilepsie vitamino-sensible est liée au métabolisme de la pyridoxine (B6), c'est également la plus anciennement décrite (Hunt et al. 1954). Elle est classiquement considérée comme une épilepsie néonatale isolée répondant généralement spectaculairement à l'administration de pyridoxine. Néanmoins, les connaissances récentes montrent que la réponse à la pyridoxine peut être partielle, retardée ou limitée à la forme active de pyridoxine (pyridoxal phosphate), que l'âge de début peut être plus tardif, que l'épilepsie n'est pas la seule manifestation neurologique et que des atteintes extra-neurologiques sont possibles. Au final, il s'agit d'un groupe de maladies répondant à des mécanismes métaboliques différents en lien avec des mutations génétiques variées.

Les autres formes d'épilepsie vitamino-sensibles sont plus rarement rencontrées, avec des tableaux parfois très sévères, peu spécifiques et donc de diagnostic plus difficile. Pourtant, le traitement vitaminique peut apporter une amélioration de l'épilepsie et de l'état neurologique même chez l'adulte.

Ce PNDS documente la prise en charge diagnostique et thérapeutique des épilepsies vitamino-sensibles suivantes : le déficit en antiqitine (B6), le déficit en PLP Binding Protein (B6), le déficit en PNPO (B6), le déficit en biotinidase, décliné en déficit profond et déficit partiel en fonction de sa sévérité (B8), le déficit isolé en holocarboxylase synthétase (B8) et le déficit cérébral en folates lié à une mutation du gène *FOLR1* (B9).

D'autres pathologies plus rares impactant le métabolisme de la vitamine B6 dans l'organisme (hyperprolinémie de type II, hypophosphatasie, pigopathies, etc.) ne seront pas abordées du fait de l'état actuel des connaissances et du très faible nombre de cas rapportés dans la littérature.

## 2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint **d'épilepsie vitamino-sensible**. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ou se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint d'épilepsie vitamino-sensible. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Le présent PNDS 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](http://www.has-sante.fr)).

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet de la filière DéfiScience.

Le PNDS a pour objectifs de répondre aux questions suivantes concernant le déficit en antiquitine, en PLPBP, en PNPO, en biotinidase, en holocarboxylase synthétase ainsi que celui induit par une mutation du gène *FOLR1* :

- Comment identifier les situations devant faire évoquer une épilepsie vitamino-sensible chez l'enfant et l'adulte ?
- Quels sont les examens complémentaires à pratiquer pour argumenter et confirmer le diagnostic ?
- Comment conduire un traitement d'épreuve avant confirmation diagnostique ?
- Comment adapter le traitement après confirmation diagnostique ?
- Quel suivi proposer aux patients ?
- Quelles sont les principales informations en matière de conseil génétique ?

## 3 Physiopathologie des épilepsies vitamino-sensibles

### 3.1 Epilepsies sensibles à la vitamine B6

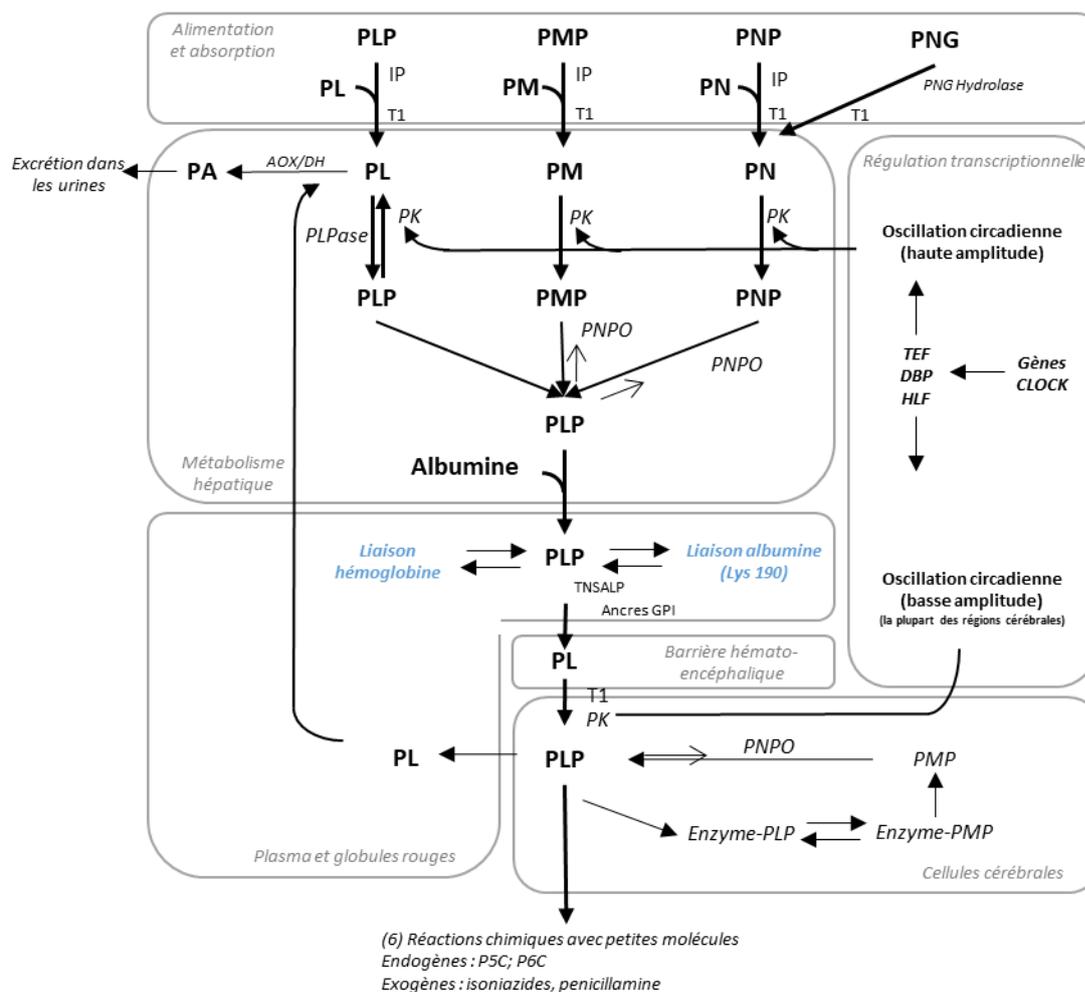
Les épilepsies sensibles à la vitamine B6 correspondent à plusieurs types de pathologies, à large spectre phénotypique, dont l'origine est génétique. Le terme vitamine B6 regroupe six entités chimiques différentes (vitamères) : la pyridoxine, la pyridoxamine, le pyridoxal, le phosphate de pyridoxine, le phosphate de pyridoxamine et **le phosphate de pyridoxal (PLP), sa forme active**. Ce dernier possède une fonction vitale chez l'Homme, puisqu'il est impliqué, en tant que cofacteur enzymatique, dans plusieurs dizaines de processus physiologiques. Il contribue notamment à la synthèse de l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique (GABA), neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central (Parra et al. 2018). Un déficit, primaire ou secondaire, intracérébral, en phosphate de pyridoxal ou une inactivation de celui-ci dans son rôle de cofacteur enzymatique est à l'origine d'une encéphalopathie épileptique; c'est à dire d'un dysfonctionnement cérébral permanent et sévère associé à une épilepsie sévère par la fréquence des crises ou des anomalies EEG. En fonction de l'étiologie des convulsions, celles-ci peuvent répondre favorablement à une supplémentation en vitamine B6 sous la forme de pyridoxine ou de phosphate de pyridoxal (Wilson et al. 2019).

Les pathologies connues à ce jour résultent de différents mécanismes expliquant que la supplémentation doit se faire sous forme de pyridoxine ou de phosphate de pyridoxal (Wilson et al. 2019).

Il peut s'agir :

- d'une activité enzymatique déficitaire propre au métabolisme de la vitamine B6, limitant la synthèse du PLP, ou son recyclage intracérébral = le déficit en Pyridoxamine-phosphate-oxydase (PNPO)
- d'un déficit de transport intra ou inter-cellulaire d'un des vitamères de la vitamine B6, ou du PLP lui-même = le déficit en PLP Binding Protein
- d'une accumulation de métabolites, issus d'un désordre métabolique indépendant de celui du métabolisme de la vitamine B6, ayant la propriété de complexer et d'inactiver tout ou partie du PLP = le déficit en antiqitine

Un schéma du métabolisme de la B6 chez l'Homme est représenté en figure 1, de l'absorption de la vitamine B6 par l'alimentation à la régulation de la concentration intracérébrale en phosphate de pyridoxal, sa forme active (figure adaptée de Darin et al. 2016).



**Figure 1 : Métabolisme de la vitamine B6 (adaptée de Darin et al. 2016)**

Phosphate de pyridoxal (PLP); Phosphate de pyridoxamine (PMP); Pyridoxal (PL); Pyridoxine (PN); Phosphate de pyridoxine (PNP); Pyridoxine-5-b-D-glucoside (PNG); Phosphatases intestinales (IP); Transporteur (inconnu, T1); Pyridoxal kinase (PK); Pyridox(am)ine 5-phosphate oxydase (PNPO); Phosphatase alcaline tissue non-spécifique (TNSALP); Pyridoxalphosphatase (PLPase); Aldéhyde oxydase (Cofacteur Mo)/b-NAD déshydrogénase (AOX/DH); Acide pyridoxique (PA)

### 3.1.1 Déficit en antiquitine

La forme la plus connue et la plus fréquemment diagnostiquée à ce jour des épilepsies sensibles à la vitamine B6 est liée à des variants bi-alléliques pathogènes du gène *ALDH7A1*, codant pour l'antiquitine (PDE-*ALDH7A1*, identifié en 2006). Sa prévalence est estimée entre 1 sur 65 000 et 1 sur 250 000 naissances vivantes. L'antiquitine est une enzyme impliquée dans une des deux voies du catabolisme de la lysine (présentées en figure 2). Le déficit en antiquitine entraîne l'accumulation de métabolites en amont du blocage enzymatique dont l' $\alpha$ -aminoadipic semialdehyde ( $\alpha$ -AASA) et sa forme cyclique, le 1-piperidine-6-carboxylate (P6C). C'est l'accumulation de ce dernier qui piège le PLP par réaction chimique et inhibe ainsi son action engendrant des convulsions. Le déficit induit en PLP est à l'origine d'encéphalopathie épileptique suite à un défaut consécutif de synthèse du neurotransmetteur inhibiteur GABA tandis que les métabolites accumulés sont supposés

neurotoxiques et seraient à l'origine de l'apparition de troubles neurodéveloppementaux (Mills et al. 2006, Parra et al. 2018, Coughlin et al. 2021).

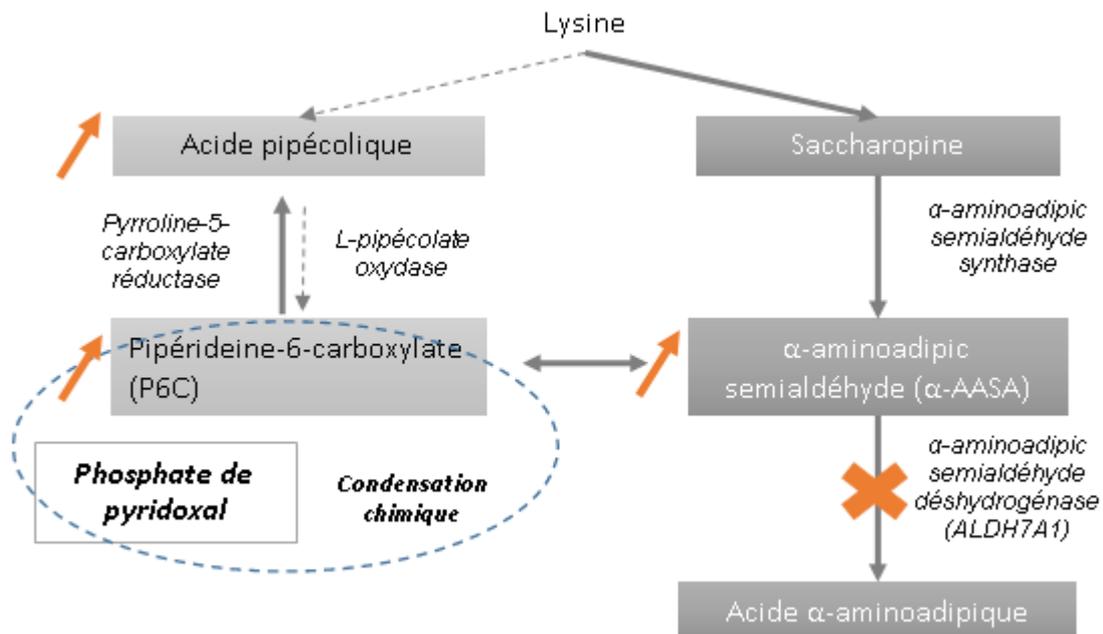


Figure 2 : Représentation schématique de la physiopathologie du déficit en antiquitine (adaptée de Coughlin et al. 2021)

### 3.1.2 Déficit en PNPO (pyridoxamine-5' phosphate oxydase)

Le déficit en Pyridoxamine-phosphate-oxydase (PNPO), est causé par les variants bi-alléliques pathogènes du gène *PNPO*. Il est à l'origine d'une autre forme d'encéphalopathie épileptique néonatale, non sensible, pour la plupart des patients, à la supplémentation en pyridoxine mais sensible à la supplémentation par sa forme active, le phosphate de pyridoxal (Plecko et al. 2014). Le déficit en PNPO empêche la conversion des formes phosphorylées de la pyridoxine et de la pyridoxamine en phosphate de pyridoxal (PLP), et le recyclage du phosphate de pyridoxamine en PLP (figure 1). Le déficit de la forme active de la vitamine B6 induit est, en conséquence, à l'origine de convulsions (Mills et al. 2005, Kuo et Wang 2002, Ghatge et al. 2021). En 2020, une trentaine d'études environ font état de 87 cas dans la littérature scientifique (Plecko et al. 2017, Alghamdi et al. 2021). Il s'agit d'une maladie autosomique récessive.

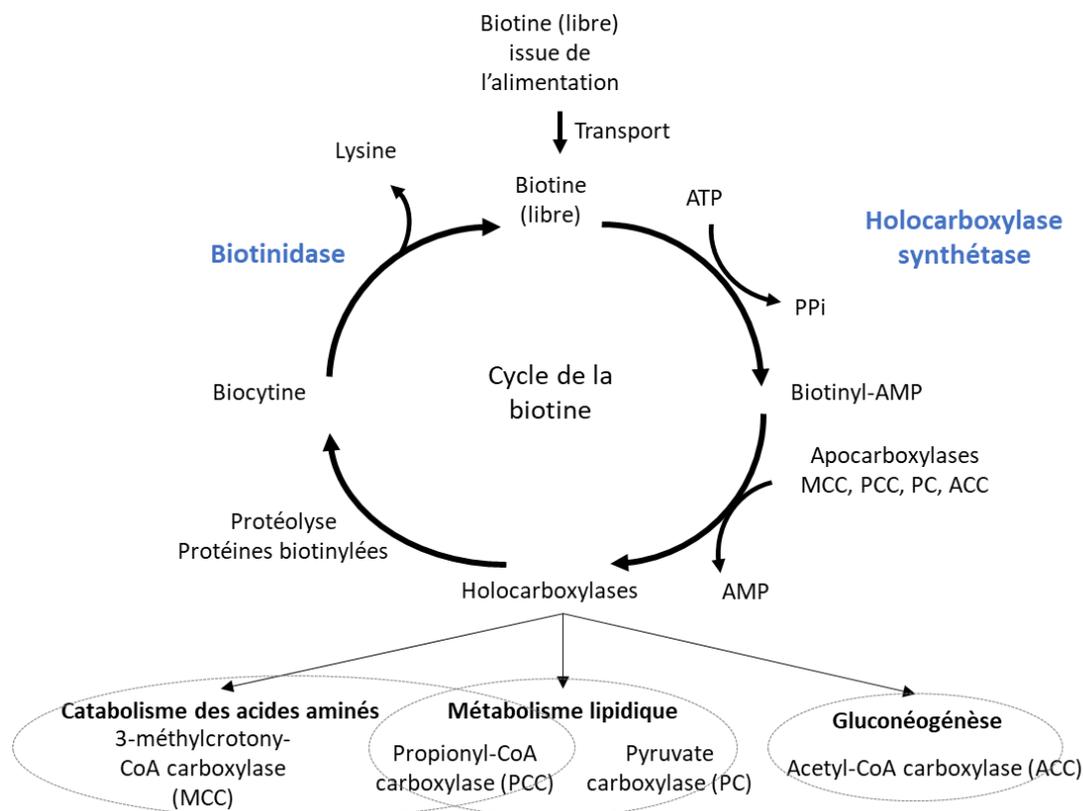
### 3.1.3 Déficit en PLP binding protein (PLPBP)

En 2016, le séquençage de l'exome de patients présentant une épilepsie sensible à la vitamine B6, a permis l'identification de variants bi-alléliques pathogènes dans le gène *PLPBP*, le déficit en PLP Binding protein, codée par le gène *PROSC/PLPBP*. Cette protéine est connue pour être impliquée dans la régulation intracellulaire et l'homéostasie du PLP bien que le mécanisme biologique de la pathologie reste encore mal connu. En 2020, 44 patients étaient décrits dans la littérature (Darin et al. 2016, Heath et al. 2020). Il s'agit d'une maladie autosomique récessive.

## 3.2 Epilepsies sensibles à la vitamine B8

La biotine est une vitamine hydrosoluble. Elle est le cofacteur de 4 carboxylases mitochondriales et cytosoliques (propionyl-CoA carboxylase, 3-méthylcrotonyl-CoA carboxylase, pyruvate carboxylase, and acetyl-CoA carboxylase) impliquées dans le catabolisme de certains acides aminés, la néoglucogénèse et la synthèse des acides gras.

Son cycle métabolique chez l'Homme, incluant les différentes étapes de son recyclage, est présenté en figure 3 (figure adaptée de Strovel et al. 2017). L'apport principal en biotine se fait par l'alimentation et par le recyclage des carboxylases biotinylées et ce, notamment via la biotinidase.



**Figure 3 : Cycle de la biotine (adaptée de Strovel et al. 2017)**

AMP: Adénosine monophosphate; ATP: Adénosine triphosphate; PPi: Pyrophosphate inorganique

### 3.2.1 Déficit en biotinidase

Le déficit en biotinidase est causé par des variants bi-alléliques pathogènes dans le gène *BTD* qui sont responsables d'une activité nulle ou très faible de la biotinidase. Le déficit en biotine qui en résulte impacte, de façon secondaire, toutes les réactions métaboliques au sein desquelles la biotine est impliquée en tant que cofacteur et est à l'origine de symptômes neurologiques fréquemment associés à des troubles cutanés (Wolf 2011, Strovel et al. 2017). Une activité peu diminuée (activité résiduelle supérieure à 50%) n'entraîne pas de symptômes.

La prévalence du déficit en biotinidase est estimée à 1 cas pour 61 000 naissances vivantes (1 : 137 000 pour le déficit profond et 1 : 110 000 pour le déficit partiel). En France, ce déficit

ne fait pas partie à ce jour du programme de dépistage néonatal contrairement à d'autres pays d'Europe ou aux Etats-Unis (Wolf 2012). Il s'agit d'une maladie autosomique récessive.

### 3.2.2 Déficit en holocarboxylase synthétase

L'holocarboxylase synthétase, codée par le gène *HLCS*, est une enzyme permettant la liaison covalente entre la biotine et les 4 carboxylases avec lesquelles elle interagit comme cofacteur. Le déficit en holocarboxylase synthétase est causé par des variants bi-alléliques pathogènes dans le gène *HLCS*. La diminution de l'activité de cette enzyme entraîne un déficit multiple en carboxylases et impacte toutes les voies métaboliques dans lesquelles elles sont impliquées. La prévalence estimée du déficit en holocarboxylase synthétase est de 1 : 200 000 naissances vivantes (Donti et al. 2016).

### 3.3 Epilepsie sensible à la vitamine B9

Les folates (B9) sont essentiels à de nombreux processus biologiques tels que la synthèse et la réparation de l'ADN, la régulation de l'expression des gènes, le métabolisme des acides aminés, la formation de la myéline et la synthèse des neurotransmetteurs (Steinfeld et al. 2009, Mafi et al. 2020).

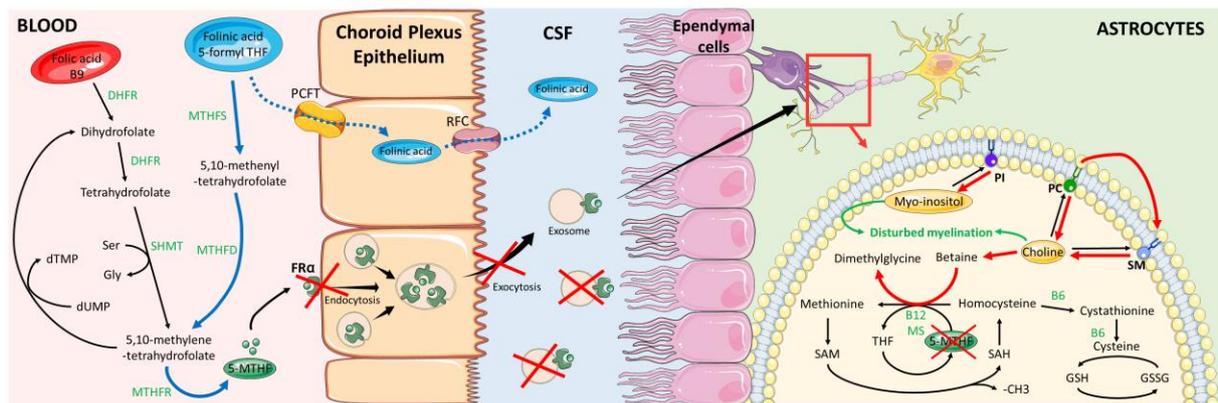
Le déficit cérébral en folates est décrit comme un syndrome neurologique associé à une concentration très faible de 5 méthyl-tétrahydrofolate (5-MTHF) dans le LCR mais à une concentration érythrocytaire normale (Mafi et al. 2020).

Les différents mécanismes à l'origine de ce déficit ne sont pas encore bien connus. Différentes causes primitives ou secondaires ont pu être identifiées comme des désordres mitochondriaux, des erreurs innées du métabolisme ou un déficit de transport intracérébral des folates. Les récepteurs  $FR\alpha$  représentent la principale voie de transport des folates du sang vers le liquide céphalo-rachidien. Plusieurs mécanismes physiopathologiques impliquant une activité déficitaire de ces récepteurs, ont été rapportés. Notamment l'identification de variants bi-alléliques pathogènes dans le gène *FOLR1* (Steinfeld et al. 2009), codant pour ces récepteurs ou la présence d'autoanticorps, dirigés contre ceux-ci (Mafi et al. 2020, Delmelle et al. 2016, Ramaekers et al. 2013).

Seul le cas de la pathologie liée aux variations pathogènes du gène *FOLR1*, pour laquelle une confirmation biologique et/ou génétique est possible en France est développé dans ce PNDS.

A ce jour, la prévalence de ce syndrome, toutes étiologies confondues, n'est pas connue.

Une représentation schématique du cycle métabolique des folates chez l'Homme illustrant le dysfonctionnement des récepteurs  $FR\alpha$  est présentée en figure 4 (figure tirée de Mafi et al. 2020).



**Figure 4 : Cycle métabolique des folates chez l'Homme (Mafi et al. 2020)**

5-MTHF : 5-méthyltétrahydrofolate; B6: Vitamine B6; B12: Vitamine B12; CSF: Cerebrospinal fluid (liquide céphalorachidien); DHFR : Dihydrofolate réductase; FR $\alpha$ : Récepteur alpha des folates; Gly : Glycine; GSH : Glutathion sous forme réduite; GSSG : Glutathion sous forme oxydée; MS: Méthionine synthase; MTHFD : Méthylène-tetrahydrofolate déshydrogénase; MTHFR : Méthylène-tetrahydrofolate réductase; MTHFS : Méthylène-tetrahydrofolate synthétase; PC : Phosphatidylcholine; PCFT: Transporteur de folates couplés aux protons; PI: Phosphatidylinositol; RFC: Transporteur de folates sous forme réduite; SAH : S- adénosylhomocystéine; SAM : S- adénosylméthionine; Ser: Sérine; SHMT: sérine-hydroxy méthyl transférase; SM: sphingomyéline

## 4 Diagnostic et évaluation initiale

### 4.1 Objectifs

Même s'il existe quelques éléments cliniques ou paracliniques évocateurs, les présentations peu spécifiques des épilepsies vitamino-sensibles rendent impossible l'énumération de toutes les circonstances de découverte possibles. Ces maladies étant accessibles à un traitement qui n'a pas (ou peu) d'effets secondaires, l'objectif est de rappeler qu'il faut :

- penser à cette étiologie devant toute épilepsie débutant en période néonatale, non expliquée par une anomalie structurale cérébrale ou devant une épilepsie pharmaco-résistante (c'est à dire une épilepsie dont les crises persistent malgré l'emploi de 2 médicaments antiépileptiques appropriés) sans étiologie,
- savoir repérer les patients pour amorcer un traitement d'épreuve bien conduit, le plus rapidement possible après avoir collecté des échantillons biologiques,
- confirmer le diagnostic (clinique et/ou biologique) par la réalisation de tests génétiques pour préciser le conseil génétique et prévenir les récurrences dans la fratrie.

### 4.2 Professionnels impliqués

Les professionnels impliqués au stade de la découverte sont les pédiatres, les néonatalogues, les neuropédiatres, les neurologues et/ou les médecins métaboliciens en fonction du tableau clinique initial présenté par le patient.

### 4.3 Circonstances de découverte

Un patient atteint d'épilepsie pour laquelle une origine métabolique est suspectée doit bénéficier :

- d'un examen clinique, d'un bilan neurologique et développemental
- d'un bilan biologique de première intention
- **d'un EEG vidéo avec** des électrodes d'EMG comprenant un enregistrement des événements paroxystiques s'ils sont suffisamment fréquents et une stimulation lumineuse intermittente incluant des fréquences basses de 0,5, 1 et 2 Hertz à visée de diagnostic différentiel
- **d'un examen ophtalmologique (rétine, PEV, cristallin)**
- **d'une imagerie cérébrale par IRM si possible complétée d'une spectroIRM**

Certains éléments cliniques, EEG ou biologiques (détaillés par âge dans la suite du chapitre) doivent conduire à un bilan exploratoire métabolique complet associé à un traitement d'épreuve vitaminique. Un bilan type est proposé en annexe 4 de ce PNDS. Ce bilan métabolique est plus large que le champ des épilepsies vitamino-sensibles et peut permettre une orientation diagnostique vers des pathologies dont la confirmation du diagnostic et la prise en charge ne seront pas abordées dans ce PNDS.

Le bilan biologique est à amorcer, dans la mesure du possible, avant tout test thérapeutique car le traitement peut dans certains cas entraîner la normalisation des profils biologiques spécifiques. Un guide pratique concernant les conditions de prélèvement à respecter est également proposé en annexe 8 du PNDS. Les traitements d'épreuve à mettre en œuvre sont détaillés sous la forme de fiches récapitulatives en annexe 5 (B6), 6 (B8) et 7 (B9).

**La période néonatale est la période la plus fréquente d'apparition des épilepsies vitamino-sensibles, cependant, on sait aujourd'hui que certaines formes plus tardives existent, même si elles sont très rares. Il convient d'envisager ces épilepsies jusque dans les premières années de l'enfant, voire de façon plus tardive dans certaines formes et pour une épilepsie réfractaire à l'âge adulte qui aurait débuté dans l'enfance.**

A titre indicatif, l'âge d'apparition des premières manifestations cliniques est détaillé ci-dessous par pathologie au regard des connaissances actuelles.

**Tableau 1 :** Ages d'apparition des premières manifestations cliniques des déficits en antiépileptique, en PNPO, en PLPBP, en biotinidase, en holocarboxylase synthétase et du déficit cérébral en folates lié à des variations pathogènes du gène *FOLR1*

Apparition des premières manifestations cliniques	B6			B8		B9
	Déficit en antiépileptique	Déficit en PNPO	Déficit en PLPBP	Déficit en biotinidase <sup>*/**</sup>	Déficit en holocarboxylase synthétase <sup>*/**</sup>	Déficit cérébral en folates (FOLR1) <sup>*</sup>
Dès la naissance	++	++	++		++	
Premières semaines	++	++	++	+	++	
Premiers mois	++	++	++	++	++	++
Premières années	+	+ (très rare)		+	+	++

		>1 an)				
Formes tardives	+			+		
	(adolescents/ jeunes adultes, très rare)			(adolescents/ jeunes adultes, rare) (=formes sans épilepsie)		
Formes asympto- matiques				++ (si déficit partiel)		
<p>* L'épilepsie peut ne pas être au premier plan des premières manifestations cliniques  ** L'épilepsie n'est pas systématique</p>						

#### 4.3.1 Crises néonatales

Toutes crises d'épilepsie en période néonatale doivent conduire à une prise en charge spécialisée quelque soit la cause. Les recommandations générales concernant la prise en charge des crises du nouveau-né sont hors du champ de ce PNDS. Dans 75% des cas, elles sont de cause occasionnelle, en rapport avec une atteinte cérébrale aiguë et/ou acquise (encéphalopathie anoxo-ischémique, méningite, accident vasculaire, hypoglycémie) (Glass et al. 2016).

Parmi les 25% de cas sans étiologie aiguë et/ou acquise, la moitié sera expliquée par des anomalies structurales visibles en imagerie cérébrale. Les épilepsies métaboliques seront retrouvées dans 10 à 12% des cas qui restent sans cause évidente, avec au final une fréquence estimée à 5% des crises néonatales.

Dans les épilepsies vitamino-sensibles, les crises débutent le plus souvent le premier jour de vie (7 patients sur 10 dans une revue récente pour les épilepsies pyridoxino-dépendantes, Alghamdi et al. 2021) mais peuvent être plus tardives.

Quelques éléments cliniques peuvent orienter le diagnostic chez le nouveau-né vers une épilepsie métabolique :

- Présence d'irritabilité, d'agitation, de vomissement
- Couple parental apparenté (consanguinité probable)
- Hypotonie axiale avec hypertonie périphérique
- Crises de type tonique ou association de différents types de crises

Et plus spécifiquement vers une épilepsie vitamino-sensible :

- Crises "séquentielles" enchaînant myoclonies, clonies, phase tonique
- EEG : anomalies du tracé de fond - suppression-burst - anomalies multifocales, peuvent être évocatrices d'une épilepsie vitamino-sensible sans être spécifiques

Toutefois, des crises pharmaco-résistantes en rapport avec une encéphalopathie anoxo-ischémique ou une malformation cérébrale ne doivent pas faire exclure l'utilisation d'un tel traitement. Certaines formes d'épilepsies vitamino-sensibles comportent des malformations cérébrales ou des atteintes systémiques.

Le traitement d'épreuve doit donc avoir des indications larges chez le nouveau-né. Il pourra être proposé par voie orale ou intraveineuse selon la fréquence et la durée des crises

(annexes 5, 6 et 7).

Dans ce contexte, voici les préconisations concernant la prise en charge de l'épilepsie néonatale :

1- Traitement d'épreuve systématique devant des convulsions chez un nouveau-né n'ayant ni facteur de risque ni cause évidente (grossesse et accouchement non pathologiques, score d'Apgar normal, état intercritique sans particularité) ni anomalies explicatives sur le bilan de première ligne (pas d'anoxie, pas d'infection, pas d'hypoglycémie, pas d'hypocalcémie). En dehors de circonstances évocatrices (antécédents familiaux), le traitement vitaminique interviendra en 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> ligne devant des convulsions néonatales qui persistent.

2- Traitement d'épreuve à discuter devant des crises résistantes aux traitements en cas d'encéphalopathie anoxo-ischémique ou de malformation cérébrale n'expliquant pas les crises (par exemple une agénésie calleuse).

En cas d'épilepsie néonatale, il est recommandé de proposer une association vitaminique (pyridoxine, biotine et acide folinique, éventuellement suivie de phosphate de pyridoxal) en parallèle des bilans biologiques à entreprendre. L'ajout d'acide folinique en période néonatale est recommandé pour ses effets potentialisateurs de la pyridoxine.

#### **4.3.2 Epilepsie pharmaco-résistante de l'enfant**

Il est important de rappeler qu'à tout âge, une épilepsie pharmaco résistante justifie une orientation dans un centre de compétence/référence épilepsies rares, pour un bilan diagnostique, thérapeutique, étiologique et la mise en place du suivi.

Le bilan étiologique dépend du type d'épilepsie selon la classification de la Ligue Internationale Contre l'Épilepsie (ILAE). En l'absence de cause acquise évidente, une cause génétique doit être suspectée. Parmi les épilepsies d'origine génétique, les épilepsies vitaminosensibles, bien que rares, ont une évolution transformée par la supplémentation vitaminique. Une épilepsie vitaminosensible doit donc être considérée en l'absence d'orientation étiologique. Ceci implique la mise en place d'un traitement d'épreuve et/ou la recherche de biomarqueurs spécifiques. Cette mise en place est effectuée, le cas échéant, par le centre compétent/référent épilepsies rares ou maladies héréditaires du métabolisme.

Certains signes sont retrouvés chez le nourrisson et l'enfant en lien avec une épilepsie vitamino-sensible mais les signes cliniques associés (décrits dans la suite du document par pathologie) peuvent aussi être absents ou n'apparaître que plus tard dans l'évolution :

- Age de début avant 1 an
- Pharmaco-résistance et aspect polymorphe des crises
- Signes neurologiques associés : ataxie, mouvements anormaux, neuropathie périphérique, paraparésie spastique, myélopathie, microcéphalie, retard psychomoteur, retard de langage, déficience intellectuelle, notion de régression du développement
- Crises déclenchées par : jeûne, infections, vaccination, traumatisme crânien, vomissements, situations d'hypercatabolisme

- Etats de mal épileptiques
- Troubles de vigilance et comas
- Troubles psychiatriques associés
- Hépatomégalie, vomissements
- Anomalies des phanères : alopecie, éruption eczématiforme (biotinidase)
- Atteinte ophtalmologique : conjonctivite, anomalie de l'oculomotricité
- Surdité

Aucun type de crise n'est spécifique d'un déficit vitaminique et le type de crise peut varier et associer plusieurs formes ; les types de crises les plus fréquents sont les crises myocloniques, toniques, tonico-cloniques et les spasmes infantiles. L'EEG est peu spécifique mais les anomalies multifocales et l'altération du tracé de fond sont des éléments d'orientation.

L'imagerie cérébrale est également non spécifique, plusieurs types d'anomalies peuvent être présentes, tout comme elle peut être normale. L'association à des troubles cognitifs ou un retard développemental sont des éléments supplémentaires évocateurs d'épilepsie vitamino-sensible.

L'association des atteintes cutanées, auditives et ophtalmologiques doit faire évoquer le diagnostic des épilepsies sensibles à la vitamine B8 (déficit en biotinidase et en holocarboxylase synthétase).

#### **4.3.3 Epilepsie pharmaco-résistante de l'adolescent et de l'adulte**

Il est exceptionnel qu'une épilepsie vitamino-sensible débute après l'âge de 3 ans, à l'adolescence ou à l'âge adulte sous forme d'une épilepsie isolée. Il est possible que les formes tardives soient sous-diagnostiquées, même si les études d'exome dans de très larges populations de patients épileptiques confirment leur caractère exceptionnel.

De rares cas cliniques d'épilepsie vitamino-sensible d'apparition tardive, (déficit en antiqvitine essentiellement), répondant à la vitamine B6 ont été rapportés.

Les tableaux de déficits en PNPO/PLPBP sont retrouvés dans des formes très précoces débutant avant 1 an, et aucune forme tardive n'a à ce jour été rapportée dans la littérature.

Le déficit cérébral en folates, quel que soit son étiologie associée, devrait être envisagé chez les patients présentant une pathologie neurologique inexpliquée, multi-symptomatique et/ou présentant une atteinte (symétrique) de la substance blanche (de type hypomyélinisation), et/ou un ratio choline/ créatine diminué en spectroscopie par résonance magnétique cérébrale (Masingue, Nadjar 2019).

Les déficits partiels de biotinidase s'aggraveraient dans des circonstances évocatrices (jeûne, infection, etc.).

La littérature rapporte quelques cas exceptionnels de déficit en MTHFR avec présentation épileptique isolée chez l'adulte répondant à la vitamine B9 qui peut être aisément dépistée par un dosage d'homocystéine totale plasmatique (Gales et al. 2018) (non développé dans le PNDS en dehors de l'annexe 3).

#### 4.3.4 Etat de mal épileptique

Chez le nouveau-né, la survenue d'un état de mal amène au même bilan étiologique que la survenue d'une crise d'épilepsie : recherche de cause occasionnelle (75% des cas), puis bilan d'une épilepsie débutante, qui comprendra de manière systématique la recherche d'une cause curable, donc d'une épilepsie vitamino-sensible.

Chez l'enfant, la supplémentation vitaminique n'est citée que rarement dans les recommandations. Comme le proposent certains auteurs, un essai de pyridoxine en IV peut être proposé chez l'enfant en état de mal réfractaire sans cause connue ou retrouvée (en particulier chez les jeunes enfants) compte-tenu du bénéfice attendu dans les cas de déficit en antiépileptique (Abend et al. 2008, Farmania et al. 2020). Il n'y a pas d'indication à l'utilisation de la pyridoxine comme traitement adjuvant aux traitements anticonvulsivants en dehors des patients ayant une épilepsie vitamino-sensible (Arya et al. 2019).

Chez l'adulte, la plupart des recommandations actuelles de prise en charge de l'état de mal n'évoquent pas de supplémentation vitaminique parmi les différentes lignes de traitement. Le protocole portugais de 2018 fait exception et intègre l'administration de pyridoxine en 3ème ligne de traitement dans la prise en charge de l'état de mal réfractaire (Gomes et al. 2018, Kirmani et al. 2021).

Compte-tenu des quelques cas rapportés de diagnostics à l'âge adulte de déficit en antiépileptique sur des états de mal réfractaires, et des recommandations de dépistage d'une pyridoxino-dépendance chez tout patient avec une épilepsie pharmaco-résistante d'étiologie indéterminée (Mandia et al., 2021, Coughlin et al. 2021), il paraît légitime de proposer une supplémentation vitaminique pour tout état de mal réfractaire aux 2 premières lignes de traitement (traitement d'épreuve détaillé dans l'annexe 5). Ce traitement est à réaliser en parallèle des analyses biologiques (annexe 4 « Explorations métaboliques en cas d'épilepsie néonatale », pour tous les examens « d'explorations de première intention » orientant pour les épilepsies vitamino-sensibles (en vert) et qui pourraient aussi être menés chez l'adulte).

A noter, les formes plus frustes chez l'adulte peuvent être à l'origine d'atteintes moins profondes et de bilans biologiques moins évocateurs.

### 4.4 Tableaux cliniques évocateurs

#### 4.4.1 Tableau clinique évocateur des épilepsies sensibles à la vitamine B6

Le spectre phénotypique des patients atteints de convulsions sensibles à la B6 est très large, il n'existe pas d'élément caractéristique orientant le diagnostic. **La présence de l'ensemble des manifestations n'est donc pas systématique pour chaque patient.**

Dans la série américaine (Basura et al. 2009) qui décrit 63 patients avec épilepsie pyridoxino-sensible regroupés dans un registre entre 1999 et 2007 (donc sans confirmation biologique et génétique systématiques), 19 avaient débuté leurs crises après la période

néonatale (jusqu'à l'âge de 2 ans). Ces données sont concordantes avec les revues récentes qui montrent que 25 à 30% des épilepsies pyridoxino-sensibles (EPS) débutent en dehors de la période néonatale (Alghamdi et al., 2021, Heath et al. 2020).

**Tableau 2 : Tableau clinique évocateur du déficit en antiquitine, en PNPO, en PLPBP** (Van Karnebeek et Jaggumantri 2015, Samanta 2016, Srinivasaraghavan et al. 2018, Mastrangelo et al. 2019, Osman et al. 2020, Coughlin et al. 2021)

<b>Age d'apparition des symptômes</b>	<p><b>Avant 1 an dans la plupart des cas, jusque dans les premières années de vie</b></p> <p><b>Déficit en antiquitine :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Formes typiques : apparition des crises dans les premiers jours/ mois de vie</li> <li>- Formes atypiques : apparition des crises dans les premières années de vie (jusqu'à 3 ans principalement, un cas rapporté à l'adolescence)</li> </ul> <p><b>Déficit en PNPO :</b> apparition des crises avant 6 mois (exceptionnel après la première année de vie)</p> <p><b>Déficit en PLPBP :</b> début précoce, principalement néonatal</p>
<b>Manifestations cliniques</b>	<p><b>Déficit en antiquitine (possibles, non systématiques) :</b></p> <p><b>Formes typique précoce :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Epilepsie</li> <li>- Léthargie, coma</li> <li>- Détresse respiratoire, hypotension</li> <li>- Irritabilité, hyperexcitabilité</li> <li>- Hypotonie, hypertonie</li> <li>- Mouvements anormaux (dystonie, trémulations)</li> <li>- Signes digestifs (vomissements, distension abdominale)</li> <li>- Hépatomégalie</li> <li>- Troubles du neurodéveloppement avec déficience intellectuelle modérée à sévère (en cas de diagnostic tardif)</li> </ul> <p><b>Formes atypiques tardives :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Epilepsie</li> <li>- Déficience intellectuelle légère ou efficacité cognitive liminaire</li> <li>- Epilepsie avec altération cognitive progressive</li> </ul> <p><b>Déficit en PNPO :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Idem forme typique déficit en antiquitine</li> <li>- Anoxie périnatale</li> <li>- Prématurité plus fréquente et troubles associés</li> <li>- Possible microcéphalie</li> </ul> <p><b>Déficit en PLPBP :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Idem forme typique déficit en antiquitine</li> <li>- Possible microcéphalie</li> </ul>

<b>Epilepsie</b>	<p><b>Déficit en antiqutine, PNPO, PLPBP (possibles) :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- États de mal</li> <li>- Crises focales</li> <li>- Crises généralisées</li> <li>- Association de crises focales et généralisées</li> <li>- Spasmes épileptiques, possiblement associés à d'autres types de crises</li> <li>- Plus fréquemment : crises de types myocloniques et toniques</li> <li>- Réponse partielle, réponse initiale puis/ou absence de réponse aux traitements anticonvulsivants</li> </ul> <p><b>Formes atypiques déficit en antiqutine (tardives) :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Réponse différée au traitement d'épreuve (pas de réponse initiale mais réponse clinique favorable lors d'un nouvel essai espacé de quelques mois)</li> <li>- Crises en contexte fébrile dans l'enfance</li> <li>- Etats de mal réfractaires, crises polymorphes à l'âge adulte</li> <li>- Epilepsie avec altération cognitive progressive</li> <li>- Epilepsie avec crises rares généralisées ou focales</li> <li>- Réponses partielles aux anti épileptiques</li> </ul>
<b>EEG</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- EEG non spécifique</li> <li>- Altérations du tracé de fond, tracé mal organisé, absence de figures physiologiques</li> <li>- Suppression-burst fréquents dans les formes néonatales</li> <li>- Possibles décharges focales, multifocales ou généralisées</li> <li>- Possible hypersarhythmie</li> <li>- EEG normal possible</li> </ul>
<b>Imagerie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Imagerie non spécifique</li> <li>- Normale ou anomalies possibles : atrophie corticale, ventriculomégalie, anomalie de la substance blanche, dysplasie corticale, focale, anomalies du corps calleux, dysplasie cérébelleuse</li> </ul>
<b>Marqueurs biologiques évocateurs</b>	<p><b>Bilan général :</b> possible anémie, acidose lactique, hypoglycémie, hypothyroïdie (non spécifiques)</p>
<b>Marqueurs biologiques spécifiques</b>	<p><b>Déficit en antiqutine :</b>  <math>\alpha</math>-AASA (<math>\alpha</math>-aminoadipic semialdehyde) (<b>urines, sang, LCR</b>) et/ou <math>\Delta</math>-P6C (piperidine-6-carboxylate) (<b>urines, sang, LCR</b>)  Acide pipécolique (<b>sang, urines</b>) – peu spécifique</p> <p><b>Déficit en PNPO, en PLPBO :</b> absence de marqueurs spécifiques</p>

**Etant donné le spectre large des manifestations des épilepsies sensibles à la vitamine B6, ce diagnostic doit être envisagé chez tous les enfants de moins de 3 ans présentant une épilepsie résistante aux anticonvulsivants.**

Le traitement d'épreuve comprend l'introduction de vitamine B6 sous la forme de pyridoxine, associée à de l'acide folinique, puis de phosphate de pyridoxal en cas de non réponse. Ce protocole est détaillé en annexe 5 et comprend également le détail des examens biologiques à réaliser en parallèle du traitement d'épreuve.

#### 4.4.2 Tableau clinique évocateur des épilepsies sensibles à la vitamine B8

Dans les déficits en biotinidase, l'épilepsie s'intègre dans un tableau neurologique et général d'autant plus riche et plus précoce que le déficit enzymatique est profond.

**Tableau 3 : Tableau clinique évocateur du déficit en biotinidase** (Grünwald et al. 2004, Wolf 2011, Wolf 2012, Deschamps et al. 2018, Strovel et al. 2017)

<b>Apparition des symptômes</b>	Apparition des symptômes dans les premières semaines jusque dans les premières années de vie (souvent entre 2 et 5 mois), formes tardives (adolescents, jeunes adultes) très rares observées dans les pays où le dépistage néonatal n'existe pas comme la France (tableau phénotypique sans épilepsie)  Certains patients sont asymptomatiques jusqu'à l'adolescence
<b>Manifestations cliniques</b>	<p><b>Déficit enzymatique profond chez le jeune enfant</b> (forte hétérogénéité, même au sein d'une même famille) (Strovel et al. 2017) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Epilepsie, hypotonie, atteinte cutanée (peau désquamante, alopecie) (chez 70% des patients)</li> <li>- Ataxie, retard développemental, conjonctivite récurrente, troubles visuels dont atrophie optique (chez 50% des patients)</li> <li>- Perte d'audition bilatérale de différents degrés (chez 75% des patients)</li> <li>- Début de la symptomatologie après une période initialement normale, régression psychomotrice</li> <li>- Infections fongiques par déficit de l'immunité cellulaire</li> </ul> <p><b>Déficit enzymatique profond chez l'adulte (rare) :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Perte brutale de la vision par neuropathie optique</li> <li>- Perte d'audition</li> <li>- Myélopathie, paraparésie spastique</li> </ul> <p><b>Déficit enzymatique partiel en biotinidase (enfants, adultes) :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Même symptomatologie, de sévérité moins importante</li> <li>- Patients asymptomatiques possibles</li> <li>- Apparition/ aggravation des symptômes en cas de stress métabolique (infection, jeûne, catabolisme)</li> </ul>
<b>Epilepsie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Crises de type myocloniques</li> <li>- Crises cloniques, tonico-cloniques</li> <li>- Spasmes infantiles</li> <li>- Pharmacorésistance courante</li> </ul>
<b>EEG</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- EEG non spécifique</li> <li>- Anomalies les plus fréquentes : pointes multifocales, ondes lentes</li> <li>- Potentiellement normal</li> <li>- Hypsarythmie</li> </ul>
<b>Imagerie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anomalies non spécifiques : possible atrophie cérébrale, cérébelleuse, corticale, anomalies de la substance blanche, élargissement ventriculaire</li> <li>- Possiblement normale</li> </ul>

<b>Marqueurs biologiques évocateurs</b>	<b>Bilan général :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Acidose lactique constante (non spécifique)</li> <li>- Hyperammoniémie (possible et non spécifique)</li> </ul> <b>Examens spécialisés:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Chromatographie des acides organiques urinaires (marqueurs spécifiques des déficits multiples en carboxylases mais fluctuants)</li> </ul>
<b>Marqueurs biologiques spécifiques</b>	Mesure de l'activité de la biotinidase (sang)

➤ **Tableau 4 : Tableau clinique évocateur du déficit en holocarboxylase synthétase** (Touma et al. 1999, Donti et al. 2016, Dulac et al. 2014)

<b>Apparition des symptômes</b>	Forme typique : surtout en période néonatale (> 50% des patients) Forme atypique : premières années de vie
<b>Manifestations cliniques</b>	<b>Forme classique (néonatale) :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Léthargie, coma</li> <li>- Tachypnée (acidose)</li> <li>- Atteinte cutanée, alopecie</li> <li>- Difficulté d'alimentation, troubles digestifs, vomissements</li> <li>- Hypotonie</li> <li>- Epilepsie (non systématique)</li> </ul> <b>Forme atypique plus tardive :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Idem + retard développemental, trouble du neurodéveloppement</li> </ul>
<b>Epilepsie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Essentiellement dans les formes néonatales</li> <li>- Moins fréquente que dans le déficit en biotinidase</li> <li>- Crises toniques et myocloniques</li> <li>- Pas au premier plan</li> </ul>
<b>EEG</b>	Non spécifique
<b>Imagerie</b>	Le plus souvent anormale (possible kystes sous-épendymaires, ventriculomégalie, hémorragie intraventriculaire chez les nouveaux-nés à terme)

<b>Marqueurs biologiques évocateurs et spécifiques</b>	<p><b>Bilan général :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Acidose lactique et cétose</li> <li>- Hyperammoniémie</li> </ul> <p><b>Examens spécialisés :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Chromatographie des acides organiques urinaires (marqueurs spécifiques des déficits multiples en carboxylases : accumulation de 3-hydroxyisovalérate (3-HIVA), 3-methylcrotonylglycine (3-MCG), 3-hydroxypropionate, methylcitrate, lactate)</li> <li>- Profil des acylcarnitines sanguins (5-Hydroxypentanoylcarnitine augmentée)</li> </ul>
--	--

Etant donné le spectre large des manifestations des épilepsies sensibles à la vitamine B8, ce diagnostic doit être envisagé :

- chez tous les enfants de moins d'un an avec une épilepsie mal contrôlée par les antiépileptiques
- chez tous les patients devant l'association d'atteintes oculaires, cutanées et auditives

Le traitement d'épreuve consiste à introduire de la biotine. Le protocole est détaillé en annexe 6 et comprend également le détail des examens biologiques à mener en parallèle pour confirmation diagnostique.

#### 4.4.3 Tableau clinique évocateur des épilepsies sensibles à la vitamine B9

- **Tableau 5 : Tableau clinique évocateur d'un déficit cérébral en folates (mutation du gène *FOLR1*)** (Grapp et al. 2012, Mastrangelo 2018, Brunetti et al. 2021)

<b>Age d'apparition des symptômes</b>	<p>Début des manifestations (retard développemental, régression) dans les 3 premières années de vie</p> <p>Apparition de l'épilepsie plus tardive, au second plan</p>
<b>Manifestations cliniques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Régression et retard développemental (moteur et langage) après une période asymptomatique</li> <li>- Ataxie</li> <li>- Spasticité</li> <li>- Dyskinésie</li> <li>- Hypotonie</li> <li>- Dystonie</li> <li>- Microcéphalie acquise</li> <li>- Epilepsie</li> <li>- Possible neuropathie périphérique</li> </ul>
<b>Epilepsie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Résistance aux anticonvulsivants</li> <li>- Crises fréquentes</li> <li>- Possibles états de mal</li> <li>- Crises focales et crises généralisées</li> <li>- Crises myocloniques et toniques</li> <li>- Possibles : absences, crises myoclonono-astatiques, myoclonono-atoniques, spasmes</li> </ul>

	- Pas d'épilepsie (1 cas)
<b>EEG</b>	- Rythme de fond ralenti - Activités paroxystiques multifocales ou généralisées - Possiblement normal
<b>Imagerie</b>	- Anomalies fréquentes - Anomalies de la substance blanche (dont hypomyélinisation/retard, possibles calcifications) - Anomalies cérébelleuses (atrophie, hypoplasie) - Atrophie corticale, anomalies de la gyration - Possibles diminution des pics de choline et d'inositol (Spectroscopie par résonance magnétique)
<b>Marqueurs biologiques évocateurs</b>	Aucun
<b>Marqueurs biologiques spécifiques</b>	<b>Examen spécialisé :</b> Concentration du 5-MTHF très faible dans le LCR avec un taux érythrocytaire normal

**Ce diagnostic doit être envisagé chez les patients présentant une épilepsie réfractaire associée à une régression psychomotrice et un trouble du neurodéveloppement d'apparition secondaire.**

#### **4.5 Diagnostics différentiels des épilepsies vitamino-sensibles**

Les causes structurelles, infectieuses, et/ou immunes larges doivent être envisagées/écartées, tout comme d'autres causes génétiques.

La question d'un effet antiépileptique propre de la pyridoxine a été posée. L'efficacité d'un traitement par pyridoxine ou pyridoxal phosphate, parfois à fortes doses, a été rapportée par certains auteurs chez des enfants avec épilepsie pharmaco-résistante (syndrome de West ou de Lennox Gastaut) sans anomalie métabolique ou avec des syndromes génétiques (*KCNQ2*, *CACNA1A*) (Ohtahara et al. 2011, Du et al. 2017, Xue et al. 2018). D'autres données sont contradictoires ne retrouvant pas d'effet de l'ajout de pyridoxine (Kunnanayaka et al. 2018).

#### **4.6 Confirmation du diagnostic**

De façon générale le diagnostic est orienté par la clinique la réponse favorable au traitement d'épreuve par vitamines, l'identification de marqueurs biologiques et confirmé par l'analyse génétique moléculaire. Il peut parfois être porté après une analyse génétique par séquençage de haut débit, notamment pour des formes atypiques, mais doit alors être formellement corrélé à l'analyse clinique et biologique.

#### 4.6.1 Déficit en antiquitine

Le diagnostic du déficit en antiquitine est orienté par une réponse clinique favorable au traitement d'épreuve par vitamine B6 et l'identification des marqueurs biologiques pathologiques détaillés dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 6** : Marqueurs biologiques du déficit en antiquitine

Marqueur biologique	Variation (déficit en antiquitine)	Evolution // traitement d'épreuve
$\alpha$ -AASA ( $\alpha$ -aminoadipic semialdehyde) (urines, sang, LCR)  $\Delta$ -P6C (piperideine-6-carboxylate) (urines, sang, LCR)	$\nearrow \nearrow$ Diagnostic différentiel à exclure : déficit en cofacteur molybdène/ déficit isolé en sulfite oxydase ( $\nearrow$ ) par CAA plasmatiques et urinaires avec recherche de sulfocystéine, dosage de l'homocystéine totale ( $\searrow \searrow$ )	Non, pas d'évolution sous traitement d'épreuve
Acide pipécolique (sang, urines)	$\nearrow$ (peu spécifique)	Oui ( $\searrow$ )

En cas de taux élevé de  $\alpha$ -AASA et/ou  $\Delta$ -P6C, il est nécessaire d'envisager le diagnostic différentiel du déficit en cofacteur molybdène et du déficit isolé en sulfite oxydase pour lesquels un taux modérément élevé peut également être retrouvé. L'analyse des acides aminés plasmatiques et urinaires mettra alors en évidence une élévation de la sulfocystéine associée à une diminution de la cystéine (Wilson et al. 2019).

Le déficit en antiquitine doit ensuite être confirmé par l'identification de variants bialléliques pathogènes dans le gène *ALDH7A1* (MIM\*107323, chromosome 5q23.2). Il peut s'agir de variants homozygote ou d'une hétérozygotie composite. Lorsque l'interprétation d'un ou des deux variant(s) est incertaine/inconnue (variant de signification incertaine (VSI) – classe ACMG 3), l'ensemble des éléments (génétiques, marqueurs biologiques et signes cliniques) doivent être discutés lors d'une RCP avec un centre expert (Coughlin et al. 2019, Coughlin et al. 2021, Mills et al. 2006). Seuls les variants pathogènes et probablement pathogènes (classe ACMG 4 ou 5) permettent de préciser avec certitude le conseil génétique.

Le gène *ALDH7A1* a été historiquement identifié en 2009 comme impliqué dans ce qui était précédemment connu sous le terme de « convulsions sensibles à la pyridoxine ». A ce jour, il n'y a plus de distinction entre ces différentes pathologies (Gallagher et al. 2009).

#### 4.6.2 Déficit en PNPO (pyridoxamine-5' phosphate oxydase)

En 2022, il n'existe pas de biomarqueurs spécifiques identifiés pour le déficit en PNPO couramment analysés. Cependant, l'évolution conjointe de certains marqueurs biologiques, parfois identifiés chez quelques patients (parfois à moins de 50%), pourrait orienter le diagnostic, en parallèle d'une réponse clinique favorable à la pyridoxine ou au phosphate de pyridoxal (Alghamdi et al. 2021). Ces marqueurs sont détaillés en tableau 7. Aucun n'est, à ce jour, identifié comme systématique ou spécifique de la pathologie.

**Tableau 7** : Marqueurs biologiques en faveur du déficit en PNPO

Marqueurs biologiques		Variation (déficit en PNPO)	Evolution // traitement d'épreuve
Ni systématiques, ni spécifiques	Chromatographie des acides aminés : - Thréonine (LCR +/-plasma) - Glycine (LCR +/-plasma)	↗ ↗	Données insuffisantes (risque potentiel de normalisation des marqueurs au cours du traitement)
	Chromatographie des acides organiques urinaires : - Acide vanillactique	↗	
	Neurotransmetteurs (LCR): - 3-Méthoxytyrosine (=3-ortho-methyldopa, 3-OMD) - Acide homovanillique - Acide 5-hydroxy-indole-acétique	↗ ↘ ↘	
	3-ortho-methyldopa (goutte de sang séché) – indisponible en FR début 2022	↗	

Le déficit en PNPO doit être confirmé par l'identification de variants pathogènes bialléliques dans le gène *PNPO* (MIM\*603287, chromosome 17q21.32). Il peut s'agir de variants homozygote ou d'une hétérozygotie composite. Lorsque l'interprétation d'un ou des deux variant(s) est incertaine/inconnue (variant de signification incertaine (VSI) – classe ACMG 3), l'ensemble des éléments (génétiques, marqueurs biologiques et signes cliniques) doivent être discutés lors d'une RCP avec un centre expert. Seuls les variants pathogènes et probablement pathogènes (classe ACMG 4 ou 5) permettent de préciser avec certitude le conseil génétique.

#### 4.6.3 Déficit en PLP binding protein (PLPBP)

Il n'existe pas à ce jour de marqueurs biologiques spécifiques permettant le diagnostic de cette pathologie, ou une différenciation des autres épilepsies répondant à la B6 (Heath et al. 2020). Seule l'identification de variants pathogènes sur le gène *PLPBP* permet la confirmation du diagnostic de cette pathologie.

Le déficit en PLPBP est obtenu par l'identification de variants pathogènes bialléliques dans le gène *PLPBP* (MIM\*604436, chromosome 8q11.23). Il peut s'agir de variants homozygote ou d'une hétérozygotie composite. Lorsque l'interprétation d'un ou des deux variant(s) est incertaine/inconnue (variant de signification incertaine (VSI) – classe ACMG 3), l'ensemble des éléments (génétiques et signes cliniques) doivent être discutés lors d'une RCP avec un centre expert. Seuls les variants pathogènes et probablement pathogènes (classe ACMG 4 ou 5) permettent de préciser avec certitude le conseil génétique.

#### 4.6.4 Déficit en biotinidase

Le diagnostic est établi à partir de la mesure de l'activité de la biotinidase dans le sérum ou le plasma, pour laquelle il existe des recommandations internationales (Strovel et al. 2017).

**Tableau 8** : Marqueur biologique du déficit en biotinidase

Marqueur biologique	Variation (déficit en biotinidase)	Evolution // traitement d'épreuve
Mesure de l'activité de la biotinidase (sang)	Inférieure à 10% de la valeur moyenne normale = déficit profond Comprise entre 10 et 30% de la valeur moyenne normale = déficit partiel	Non, pas d'effet du traitement sur l'activité enzymatique

*Les risques de biais analytique induits par l'état clinique du patient sont détaillés en annexe 8.*

Du fait de la difficulté de conservation des échantillons ou d'erreurs d'interprétation des résultats (dépendants de la méthode d'analyse), le diagnostic doit être confirmé par l'identification de variants pathogènes bialléliques dans le gène *BTD* (MIM\*609019, chromosome 3p25.1). Il peut s'agir de variants homozygote ou d'une hétérozygotie composite. Lorsque l'interprétation d'un ou des deux variant(s) est incertaine/inconnue (variant de signification incertaine (VSI) – classe ACMG 3), l'ensemble des éléments (génétiques, marqueurs biologiques et signes cliniques) doivent être discutés lors d'une RCP avec un centre expert. Seuls les variants pathogènes et probablement pathogènes (classe ACMG 4 ou 5) permettent de préciser avec certitude le conseil génétique (Wolf 1010, 2012, Strovel et al. 2017, Procter et al. 2016).

#### 4.6.5 Déficit en holocarboxylase synthétase

Le diagnostic est orienté par une acidose lactique marquée et par des concentrations élevées en certains acides organiques urinaires spécifiques ainsi que par un profil des acylcarnitines sanguin particulier. Le diagnostic doit ensuite être confirmé par l'identification de variants pathogènes bialléliques dans le gène *HLCS* (MIM\*609018, chromosome 21q22.13). Il peut s'agir de variants homozygote ou d'une hétérozygotie composite. Lorsque l'interprétation d'un ou des deux variant(s) est incertaine/inconnue (variant de signification

incertaine (VSI) – classe ACMG 3), l'ensemble des éléments (génétiques, marqueurs biologiques et signes cliniques) doivent être discutés lors d'une RCP avec un centre expert. Seuls les variants pathogènes et probablement pathogènes (classe ACMG 4 ou 5) permettent de préciser avec certitude le conseil génétique.

**Tableau 9** : Marqueurs biologiques du déficit en holocarboxylase synthétase

Marqueur biologique	Variation (déficit en holocarboxylase synthétase)	Evolution // traitement d'épreuve
Acylcarnitines (sang) : Hydroxypentanoylcarnitine (C5-OH)	↗	Diminution dans la majorité des cas sous plusieurs jours
Acides organiques (urines) : - acide lactique - acide 3-OH isovalérique - acide 3-OH propionique - acide 3-MCG - acide méthylcitrique - Tiglylglycine	↗	

#### 4.6.6 Déficit cérébral en folates (variants pathogènes dans le gène *FOLR1*)

Le diagnostic est orienté par la découverte d'un taux de 5-MTHF très bas dans le LCR tandis que sa concentration érythrocytaire est normale.

**Tableau 10** : Marqueur biologique d'une mutation du gène *FOLR1*

Marqueur biologique	Variation (Mutation du gène <i>FOLR1</i> )	Evolution // traitement d'épreuve
5-MTHF (LCR)	↘ (<5 nmol/L pour les formes néonatales, peut être plus élevé jusqu'à 15-20 nmol/L pour les formes tardives)	Tendance à la normalisation progressive

Le diagnostic doit, dans tous les cas, être confirmé par l'identification de variants pathogènes bialléliques dans le gène *FOLR1* (MIM\*136430, 11q13.4). Il peut s'agir de variants homozygote ou d'une hétérozygotie composite. Lorsque l'interprétation d'un ou des deux variant(s) est incertaine/inconnue (variant de signification incertaine (VSI) – classe ACMG 3), l'ensemble des éléments (génétiques, marqueurs biologiques et signes cliniques) doivent être discutés lors d'une RCP avec un centre expert. Seuls les variants pathogènes et probablement pathogènes (classe ACMG 4 ou 5) permettent de préciser avec certitude le conseil génétique.

#### 4.7 Bilan initial après confirmation diagnostic

Il est nécessaire lors du diagnostic d'une des épilepsies vitamino-sensibles décrites dans ce PNDS :

- de vérifier la prise en charge effective du patient par un neuropédiatre ou neurologue spécialisé (en centre de référence ou compétence) ;
- d'orienter le patient vers un médecin métabolicien (en centre de référence ou compétence), si non réalisé au cours de la phase diagnostique, afin de pouvoir compléter les bilans métaboliques et introduire un régime thérapeutique si nécessaire ;
- d'orienter le patient et sa famille vers un médecin généticien dans le but de caractériser, et confirmer si nécessaire, l'atteinte génétique et de pouvoir leur délivrer un conseil génétique ;
- d'orienter le patient chez un dermatologue en cas de manifestations cutanées (**Déficit en biotinidase, holocarboxylase synthétase**) ;
- d'orienter le patient vers un médecin ORL (**Déficit en biotinidase, holocarboxylase synthétase, FOLR1**) ;
- d'orienter le patient vers un médecin ophtalmologue (**Déficit en biotinidase, holocarboxylase synthétase, FOLR1**) ;
- d'orienter le patient vers un médecin MPR en fonction du développement moteur de l'enfant/patient et d'atteintes éventuellement déjà présentes/irréversibles ;
- de proposer une évaluation neurodéveloppementale du patient (neuropsychologique, ergothérapique, orthophonique) en fonction de son développement et des atteintes déjà présentes/irréversibles. Cette évaluation, à renouveler en fonction des besoins, permettra d'évaluer le bénéfice de la prise en charge thérapeutique (pharmacologique) et de mettre en place un accompagnement adapté (y compris médico-social) si des altérations du développement psychomoteur sont retrouvées.

***Un bilan neurosensoriel complémentaire pour l'évaluation des capacités visuelles et auditives peut être nécessaire en fonction de l'évaluation développementale chez tous les patients présentant une épilepsie vitamino-sensible.***

#### **4.8 Annonce du diagnostic et information du patient**

L'annonce doit être effectuée lors d'une consultation dédiée, spécifique, par le médecin qui a évoqué cliniquement le diagnostic et qui connaît la maladie, et/ou le prescripteur de l'analyse génétique. La présence d'un(e) psychologue est souhaitable.

L'annonce doit être précédée d'une discussion en RCP (Réunion de Concertation Puridisciplinaire), avec le médecin qui a prescrit l'analyse biologique et/ou génétique et les intervenants locaux de la prise en charge des épilepsies vitamino-sensibles. Ceci permettra de répondre précisément aux questions et de mettre rapidement en place une stratégie de prise en charge.

L'information du patient et de son entourage doit porter sur :

- l'histoire naturelle et le pronostic de la pathologie diagnostiquée,
- les traitements prescrits et mesures de prises en charge
- le risque de récurrence et l'intérêt d'une consultation de conseil génétique.

## 4.9 Conseil génétique

La consultation de génétique doit être proposée précocement afin d'expliquer au patient et à sa famille le risque de récurrence de la maladie. Cette consultation a également pour but d'informer sur les possibilités de diagnostic prénatal et préimplantatoire.

A ce jour, toutes les épilepsies vitamino-sensibles sont de transmission autosomique récessive, ce qui signifie que les deux copies du gène sont anormales et comportent un variant pathogène soit identique (variant homozygote) soit différent (hétérozygotie composite). En générale, chaque variant est hérité d'un des parents, qui sont donc hétérozygotes c'est-à-dire porteurs d'un seul variant pathogène. A noter que le statut hétérozygote pour un variant pathogène n'est pas associé à un statut 'malade'.

### **Pour les couples ayant un premier enfant malade :**

- Le statut génétique des parents doit être connu. S'ils sont hétérozygotes, alors le risque de récurrence est de 25% à chaque grossesse.
- Lorsque les variants identifiés sont clairement pathogènes (classe ACMG 5 ou 4) ont été identifiés chez le patient index et ses parents, un diagnostic moléculaire prénatal ou préimplantatoire est possible pour le couple. Les demandes de diagnostic prénatal et de diagnostic préimplantatoires doivent être discutées en amont lors d'une réunion au sein d'une CPDPN (Centres Pluridisciplinaires de Diagnostic Prénatal). En raison de leur sévérité, les diagnostics prénataux et préimplantatoires des déficits en antiquitine, en PNPO, en PLPBP et des anomalies du gène *FOLR1*, sont en général acceptés.

### **En cas de suspicion de déficit en biotinidase ou en holocarboxylase synthétase en cours de grossesse :**

- La prise en charge de la grossesse puis du nourrisson à la naissance requiert l'avis d'un centre de référence (Épilepsies rares et Maladies Héréditaires du métabolisme) afin de lui proposer la prise en charge thérapeutique la plus précoce possible.
- Un traitement maternel pendant la grossesse pourrait être discuté.

### **Pour les patients adultes ayant un projet parental, le cas échéant :**

- Les unions consanguines, au sein d'une même famille, sont déconseillées.
- En dehors de ces cas particuliers, il n'y a pas d'indication à proposer une analyse génétique systématique chez le/la conjoint(e) à ce jour. Cependant, les recommandations peuvent évoluer dans le temps et une nouvelle consultation de conseil génétique doit être organisée pour réévaluer les possibilités. Le laboratoire expert de la pathologie pourra être sollicité à cette occasion.
- En cas de grossesse ou en cas de diagnostic prénatal, la prise en charge thérapeutique de la patiente présentant une épilepsie vitamino-sensible, requiert l'avis des professionnels des centres de référence « maladie héréditaire du métabolisme ». Pour le déficit en antiquitine, il est décrit dans la littérature qu'un traitement maternel en vitamine B6 peut être profitable aux enfants concernés. (Mastrangelo et al. 2019)

### **Pour la fratrie (frères/sœurs) :**

- Un avis pédiatrique spécialisé est nécessaire.
- Le dépistage présymptomatique chez le mineur fait l'objet d'une réglementation spécifique en France. La réalisation du test génétique doit être discutée avec un médecin généticien, le centre de référent (Épilepsies rares et Maladies Héréditaires du métabolisme) et le laboratoire expert.
- Dans certains cas, le résultat génétique des frères et sœurs peut participer à l'interprétation correcte du diagnostic pour le patient index.

### **Pour les apparentés > ou = 2<sup>e</sup> degré (oncles/tantes, cousin(e)s) :**

- Pour les apparentés asymptomatiques, les unions consanguines, au sein d'une même famille, sont déconseillées.
- En dehors de ces cas particuliers, le risque de récurrence dans sa descendance est faible, compte tenu de la fréquence très basse des hétérozygotes dans la population générale. A ce jour, il n'y a donc pas d'indication à proposer une analyse génétique systématique chez les apparentés asymptomatiques du patient index ni leur conjoint(e). Cependant, les recommandations peuvent évoluer dans le temps et une consultation de conseil génétique doit être proposée à tous les individus inquiets. Le laboratoire expert de la pathologie pourra être sollicité à cette occasion.

## **5 Prise en charge thérapeutique**

### **5.1 Objectifs**

L'objectif de la prise en charge consiste en :

- le traitement par vitamine D et sa réévaluation en cas d'épisodes d'aggravation
- la mise en place d'un régime thérapeutique associé (déficit en anticonvulsants)
- le contrôle de l'épilepsie et sa surveillance, incluant la prescription complémentaire de traitements antiépileptiques si nécessaire
- la surveillance des fonctions métaboliques du patient impactées par les pathologies, les traitements pharmacologiques et les régimes thérapeutiques
- la surveillance des effets secondaires neurologiques induits par les traitements
- la surveillance développementale et la prise en charge des troubles cognitifs et/ou cognitivo-comportementaux associés si nécessaire
- la prise en charge des atteintes dermatologiques, auditives, visuelles et motrices (si nécessaire, non spécifiques et non développées dans ce PNDS)

### **5.2 Professionnels impliqués**

Les professionnels impliqués dans la prise en charge des patients sont les neuropédiatres/ neurologues, les médecins métaboliciens, les diététiciens, les dermatologues, les ophtalmologues, les oto-rhino-laryngologistes, les médecins de Médecine Physique et de Réadaptation, les biologistes, les pharmaciens officinaux et hospitaliers et les professionnels paramédicaux/ sociaux (kinésithérapeutes, orthophonistes, ergothérapeutes, neuropsychologues, psychomotriciens, assistant(e)s de service social) et le médecin traitant.

Les prises en charge non spécifiques de ces pathologies ne seront pas détaillées dans le PNDS (Médecine physique et de réadaptation, dermatologie, ophtalmologie, oto-rhino-laryngologie).

### 5.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autres)

#### 5.3.1 Déficit en antiquitine

Les préconisations détaillées ci-dessous sont issues des recommandations internationales publiées :

- en 2021 pour la prise en charge diagnostique, thérapeutique et le suivi au long cours des patients présentant un déficit en antiquitine (Coughlin et al. 2021)
- en 2014 concernant la mise en place du régime appauvri en lysine pour ces mêmes patients (Van Karnebeek et al. 2014)

Le traitement pharmacologique repose sur une supplémentation en pyridoxine, à vie et à dose pharmacologique. **Après traitement d'épreuve, les doses de pyridoxine doivent être ajustées au minimum efficace afin de limiter les effets secondaires (cf. 5.3.3).** La pyridoxine permet un contrôle efficace de l'épilepsie chez la plupart des patients, cependant, il est parfois nécessaire de recourir à un traitement antiépileptique complémentaire. L'acide valproïque sera évité en première intention du fait de ses interactions métaboliques.

La supplémentation en pyridoxine permet d'inhiber le mécanisme physiopathologique à l'origine des crises d'épilepsie mais ne permet pas de limiter l'accumulation des métabolites supposés neurotoxiques. Des mesures diététiques complémentaires dans le but de limiter leur accumulation et favoriser le pronostic développemental sont recommandées : un régime contrôlé en lysine et une supplémentation en arginine. **Tous les patients y sont éligibles, surtout les nouveau-nés.** Il doit être mis en place par une équipe pluridisciplinaire spécialisée d'un centre de référence maladies rares « maladie héréditaire du métabolisme » (ou centre de compétence). (Coughlin et al. 2021, van Karnebeek et al. 2012, Wilson et al. 2019, Mastrangelo 2018, Mercimek-Mahmutoglu et al. 2014).

**Les traitements et posologies recommandées, par âge, issues des recommandations internationales 2021, concernant la supplémentation en pyridoxine et le régime thérapeutique sont résumés ci-dessous.**

**Tableau 11 : Prise en charge thérapeutique des patients présentant un déficit en antiquitine** (Coughlin et al. 2021, Van Karnebeek et al. 2014)

Thérapie	Âge/ circonstances	<b>Posologie</b> <i>(Consensus d'expert, niveau des recommandations détaillées dans l'argumentaire ; Coughlin et al 2021 ; Ajustement nécessaire à la dose minimale efficace par un médecin spécialisé de la pathologie)</i>
Pyridoxine	Chez le nouveau-né et l'enfant de moins de deux ans	<ul style="list-style-type: none"> <li>- &lt; 28 jours = 100 mg/jour <i>per os</i> (30 mg/kg/jour ; max 200 mg/jour)</li> <li>- 28 jours - 2 ans : 30 mg/kg/jour <i>per os</i> (max 300 mg/jour)</li> <li>- A fractionner en 2-3 prises / jour</li> </ul>
	Chez l'enfant et l'adolescent	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 5-30 mg/kg/jour <i>per os</i> (en moyenne : 20 mg/kg/jour)</li> <li>- Dose maximale 500 mg/jour</li> <li>- A fractionner en 2-3 prises / jour</li> </ul>
	Chez l'adulte	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 200-500 mg/jour <i>per os</i></li> <li>Dose maximale: 500 mg/jour</li> </ul>
Régime contrôlé en lysine	Tous les patients	<p>À proposer à tous les patients atteints, mais recommandé chez les nourrissons et jeunes enfants et les patients présentant un retard neurodéveloppemental, des troubles du comportement ou un faible contrôle de l'épilepsie (apports contrôlés en lysine adaptés à chaque tranche d'âge)</p> <p>Allaitement maternel possible</p> <p>Supplémentation en préparation d'acides aminés pauvre en lysine (apports à adapter à chaque tranche d'âge)</p> <p>En cas d'intolérance au régime pauvre en lysine, possible, en seconde intention, de limiter l'apport total protéique en le limitant aux strictes recommandations nutritionnelles en fonction de l'âge du patient (pas avant 2 ans)</p>
Arginine	Chez le nouveau-né et l'enfant de moins de deux ans	A partir de 200 mg/kg/jour <i>per os</i> en 3 prises par jour
	Chez l'enfant et l'adolescent	Absence de consensus dans les recommandations internationales. (Coughlin et al 2021) Les doses proposées lors du consortium, n'ayant pas abouti à un consensus, étaient de 200 mg/kg/jour <i>per os</i> (avec un maximum à 600 mg/kg/jour).

	Chez l'adulte	4 g/m <sup>2</sup> /jour <i>per os</i> sans dépasser 5.5 g/m <sup>2</sup> /jour
<b>Épisodes d'aggravation</b>		<p>Risque d'aggravation en cas d'épisodes fébriles :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Doubler la posologie de pyridoxine jusqu'à un maximum de 60 mg/kg/jour (ou 500 mg maximum chez l'adolescent ou adulte) jusqu'à trois jours</li> <li>- Veiller à maintenir l'apport calorique journalier, considérer l'apport en IV (hydratation, médicaments, apport calorique) si cela est justifié médicalement</li> </ul> <p>La grossesse peut nécessiter une adaptation du traitement.</p>

L'objectif du régime est de maintenir la concentration en lysine plasmatique au niveau du premier quartile inférieur de la concentration de référence pour l'âge du patient. Pour y parvenir et maintenir un apport suffisant en protéines, des préparations en acides aminées (appauvries en lysine) et contenant les VMO (Vitamines Minérales et Oligo Éléments) doivent être utilisées. Ces préparations ne sont pas spécifiquement dédiées aux patients présentant un déficit en antiquitine et sont souvent appauvries en tryptophane, ce qui n'est pas recommandé pour ces patients. **Une supplémentation complémentaire en tryptophane peut donc être nécessaire.**

**Les recommandations concernant les apports journaliers en lysine et protéines dans le cadre du régime appauvri en lysine sont présentées en annexe 9.** Il s'agit de recommandations permettant l'initiation du régime thérapeutique, celles-ci seront ajustées par une diététicienne spécialisée pour chaque individu en fonction de l'évolution de sa croissance, de ses apports nutritionnels réels et de son suivi biologique.

En cas d'intolérance, et sous surveillance, le régime contrôlé en lysine peut être allégé et substitué par un régime contrôlé en protéines chez l'enfant de plus de deux ans ou l'adulte en respectant les apports recommandés pour l'âge du patient (van Karnebeek et al. 2012).

**La mise en place du régime thérapeutique limité en lysine peut être à l'origine de carences nutritionnelles et nécessite un suivi métabolique, diététique et clinique régulier réalisé par une équipe spécialisée. Ce suivi est détaillé en partie 6 Suivi. Ce suivi permet également de surveiller les concentrations des marqueurs pathologiques afin d'évaluer l'efficacité des traitements pharmacologiques et diététiques.**

#### Réponse aux traitements et évaluation du pronostic :

Sur le plan du déficit intellectuel, le spectre phénotypique semble large. Toutefois, des études portant sur plusieurs dizaines de cas ont montré que malgré un traitement vitaminique et le contrôle des convulsions, environ 75% des patients développent une déficience intellectuelle de sévérité variable (Basura et al. 2009, Bok et al. 2012, Van Karnebeek et al. 2016).

A ce jour, les données de la littérature suggèrent que la sévérité du déficit intellectuel pourrait être multifactorielle (expression phénotypique avec possible activité enzymatique résiduelle ou non, efficacité de contrôle des convulsions, atteintes cérébrales associées, âge d'apparition des symptômes, âge au diagnostic, délai d'introduction du traitement, impact du déficit sur le neurodéveloppement antérieur, y compris *in utero*) mais le faible nombre de cas rapportés dans la littérature rendant les études statistiques difficiles. Le pronostic est supposé meilleur chez les patients présentant une forme tardive ou chez les patients ayant bénéficié d'une prise en charge thérapeutique précoce.

La supplémentation précoce en pyridoxine n'empêche pas l'apparition d'anomalies cérébrales ou de troubles du neurodéveloppement mais la triple thérapie (pyridoxine, régime contrôlé en lysine et supplémentation en arginine) semble améliorer le pronostic, bien qu'à ce jour, le recul sur ces prises en charge thérapeutiques soit encore insuffisant.

### 5.3.2 Déficit en PNPO et déficit en PLPBP

Les patients répondent favorablement à la pyridoxine et/ou au phosphate de pyridoxal (70% des patients), parfois associé à un autre antiépileptique. **Il n'existe pas de recommandations internationales concernant les posologies.** La réponse clinique à la pyridoxine ou au phosphate de pyridoxal est à évaluer selon un traitement d'épreuve. La posologie est ensuite à adapter au cas par cas en réduisant la posologie à la dose minimale efficace de façon à limiter les effets secondaires. Certains auteurs proposent de monitorer les traitements par le dosage des vitamines de la B6, et notamment du phosphate de pyridoxal dans le LCR, mais ceux-ci ne sont pas disponibles à ce jour en France.

**Tableau 12 : Données de la littérature concernant la prise en charge thérapeutique des patients présentant un déficit en PNPO et PLPBP** (Guerin et al. 2015, Mastrangelo et al. 2019, Mohanlal et al. 2020)

Pathologie	Traitements pharmacologiques possibles (données de la littérature, absence de consensus)
Déficit en PNPO	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pyridoxine : 15 - 30 mg/kg/ jour <i>per os</i> en 2-3 prises par jour</li> <li>ou</li> <li>- Phosphate de pyridoxal : <b>30</b> - 60 mg/kg/jour <i>per os</i> en 4-6 prises/j</li> </ul> <p><i>Les posologies sont à adapter à la dose minimale efficace possible, avec fractionnement (cf. traitement d'épreuve). En cas de réponse favorable à la pyridoxine, elle est à privilégier, du fait de la toxicité hépatique induite par une supplémentation long terme au phosphate de pyridoxal.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Amélioration clinique chez certains patients suite à une supplémentation complémentaire en riboflavine (B2)</li> </ul>
Déficit en PLPBP	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pyridoxine : 5 - 25 mg/kg/jour <i>per os</i> en 2-3 prises par jour</li> <li>ou</li> <li>- Phosphate de pyridoxal : 10 - 60 mg/kg/jour <i>per os</i> en 4-6 prises/j</li> </ul>

	<i>Les posologies sont à adapter à la dose minimale efficace possible, avec fractionnement (cf. traitement d'épreuve). En cas de réponse favorable à la pyridoxine, elle est à privilégier, du fait de la toxicité hépatique induite par une supplémentation long terme au phosphate de pyridoxal.</i>
<b><u>Doses maximales</u></b>	Du fait de l'absence de consensus concernant la prise en charge thérapeutique dans le cadre du déficit en PNPO et PLPBP, les doses maximales à ne pas dépasser pour ces pathologies ne sont pas connues. Les traitements par pyridoxine ou phosphate de pyridoxal à haute dose et/ou au long cours sont à l'origine d'effets secondaires requérant une surveillance neurologique et/ou métabolique (cf 5.3.3). Il est préconisé pour la pyridoxine de ne pas dépasser les doses maximales qui font consensus dans le cadre du déficit en antiquitine (100 mg/jour chez le nouveau-né, 300 mg chez l'enfant de moins de 2 ans, 500 mg chez l'enfant/adolescent/adulte). Concernant les doses de phosphate de pyridoxal, le traitement doit être ajusté à la dose minimale efficace possible et inclure un suivi régulier des fonctions hépatiques du patient.
<b>Épisodes d'aggravation</b>	Les maladies intercurrentes, grossesse, etc. peuvent nécessiter une adaptation temporaire du traitement.

### Réponse au traitement et évaluation du pronostic :

**Déficit en PNPO** : Sur le plan neurodéveloppemental, le spectre phénotypique est large sans corrélation phénotype-génotype connue. Le devenir des patients est encore difficile à établir. Leur devenir semble impacté par de multiples facteurs environnementaux (précocité du diagnostic, de la prise en charge thérapeutique, etc.). Sur une étude rétrospective de 87 patients présentant une mutation du gène *PNPO*, environ 56% présentait un retard développemental ou une déficience intellectuelle (Alghamdi et al. 2021). La prématurité, le retard de prise en charge thérapeutique et la précocité de l'apparition de l'épilepsie semblent corrélés à un pronostic neurodéveloppemental plus défavorable. Plusieurs cas de développement neuromoteur normaux ont également été rapportés, possiblement favorisés par une prise en charge thérapeutique précoce (Porri et al. 2013, Hatch et al. 2015, Wilson et al. 2019). L'absence de prise en charge thérapeutique (supplémentation vitaminique) peut être létale ou conduire à un déficit sévère sur le plan neurodéveloppemental (Mills et al. 2005).

**Déficit en PLPBP** : À ce jour, il n'existe que très peu d'informations concernant une corrélation phénotype/ génotype chez l'homme. Du fait du faible nombre de cas rapportés dans la littérature, le pronostic est difficile à préciser. Il s'étend d'un développement normal à la déficience intellectuelle. Dans une étude rétrospective, 28/44 patients présentaient des troubles du neurodéveloppement (Heath et al. 2020). Sans prise en charge thérapeutique, la pathologie peut induire des complications, dont l'état de mal épileptique, pouvant conduire au décès du patient (Heath et al. 2020). Les décès rapportés pour cette pathologie ne semblent pas, à ce jour, corrélés à un génotype spécifique (Heath et al. 2020).

### 5.3.3 Effets secondaires suite à une supplémentation long-terme en pyridoxine ou phosphate de pyridoxal

**Pyridoxine** : Le traitement par pyridoxine, à dose élevée, et/ou long terme, peut induire des neuropathies périphériques. Tous les patients traités doivent bénéficier d'une évaluation clinique régulière incluant la recherche d'une neuropathie. Les patients recevant plus de 500 mg/jour présentent un risque plus élevé de développer ces effets et une évaluation régulière par électroneuromyogramme est recommandée (Coughlin et al. 2021).

Dans la monographie française, des effets neurologiques de types paresthésies et somnolences, réversibles à l'arrêt du traitement, sont décrits après de fortes doses ou cure prolongée de pyridoxine. Des intolérances digestives peuvent apparaître, celles-ci peuvent être améliorées par le fractionnement de la prise totale journalière (jusqu'à 3 à 4 prises par jour).

**Phosphate de pyridoxal** : La supplémentation à long terme en phosphate de pyridoxal, surtout si > 50mg/kg/jour, peut engendrer une cirrhose ou des dysfonctionnements des voies hépatiques. La surveillance régulière de ces fonctions est recommandée (Mastrangelo et al. 2019, Alghamdi et al. 2021).

Les effets à court terme incluant notamment un risque de détresse respiratoire au moment de l'introduction des traitements sont détaillés dans les annexes « traitements d'épreuve ».

### 5.3.4 Déficit en biotinidase et holocarboxylase synthétase

Le traitement repose sur une supplémentation en biotine à vie, dont les doses sont détaillées ci-dessous en fonction des pathologies et de leur sévérité.

**Tableau 13** : Prise en charge pharmacologique (Wolf 2012, Santer et al. 2003, Zemleni et al 2008, Wolf 2017)

Pathologie	Traitements pharmacologiques
Déficit en biotinidase (déficit profond)	<ul style="list-style-type: none"><li>- Biotine (5-10 mg/jour) <i>per os</i>, à adapter en fonction de la sévérité de la forme, sans modification de la dose en fonction de la prise de poids, en une prise</li><li>- Augmentation possible de la posologie à 15-20 mg/jour lors de la puberté</li></ul>
Déficit en biotinidase (déficit partiel)	<ul style="list-style-type: none"><li>- Supplémentation préconisée en biotine afin de prévenir l'apparition des symptômes (1-5 mg/jour)</li></ul>
Déficit en holocarboxylase synthétase	<ul style="list-style-type: none"><li>- Biotine (5-40 mg/jour) <i>per os</i> : réponse favorable de la plupart des patients</li><li>- Dans de rares cas, réponse partielle, augmentation possible jusqu'à 200 mg/jour <i>per os</i></li></ul>

<b>Épisodes d'aggravation</b>	Les maladies intercurrentes, grossesse, etc. peuvent nécessiter une adaptation temporaire du traitement.
-------------------------------	--

**Les œufs crus sont à éviter chez les patients car ils contiennent de l'avidine qui peut interagir avec la biotine libre et limiter sa biodisponibilité.**

Une surveillance métabolique régulière est recommandée chez tous les patients présentant un déficit en biotinidase ou holocarboxylase synthétase (détaillée en partie 6 Suivi) :

- Déficit en biotinidase : surveillance du pH, des lactates, des acides organiques urinaires (tous les 3 mois la première année puis tous les 6 mois)
- Déficit en holocarboxylase synthétase : surveillance des acylcarnitines plasmatiques (ou sur sang total séché), du pH, des lactates, et des acides organiques urinaires (tous les 3 mois la première année puis tous les 6 mois)

La biotine peut interférer dans certains immunodosages pouvant provoquer aussi bien une sous-estimation de certains paramètres (ex : troponines) qu'une surestimation (ex : hormones thyroïdiennes). Il convient donc lors de l'interprétation des résultats d'analyses, de tenir compte de ce risque d'interférences par la biotine sachant que des méthodes analytiques alternatives existent.

#### Réponse au traitement et évaluation du pronostic :

**Déficit en biotinidase** : Il n'existe pas de corrélation phénotype-génotype claire. Dans le cas du déficit profond, les enfants atteints non traités peuvent développer une ataxie, un retard développemental, une perte auditive et visuelle. Dans certains cas, l'absence de traitement peut conduire au coma puis au décès.

Les patients présentant un déficit partiel non traité peuvent développer des symptômes moins sévères que les déficits profonds et/ou sont à risque de développer des symptômes en cas de stress métabolique (infection, jeûne, catabolisme). Certains patients peuvent rester asymptomatiques jusqu'à l'adolescence.

Les patients présentant un déficit partiel ou profond, traités de manière prophylactique grâce au dépistage néonatal existant dans certains pays (dont les USA et l'Italie) ne développent pas d'atteintes neurologiques (Maguolo et al. 2021, Weber et al. 2004).

Le traitement, s'il est précoce, permet une amélioration clinique du patient déjà symptomatique sur certains aspects (convulsions, alopecie, troubles métaboliques, manifestations cutanées). En revanche, certains symptômes comme l'atrophie optique, la perte d'audition et/ou le retard neuro-développemental, semblent irréversibles, bien que l'introduction du traitement puisse permettre quelques progrès sur le plan neurodéveloppemental (Wolf 2010, Wolf 2011).

En cas de déficit partiel, les symptômes se résorbent à l'introduction du traitement (Wolf 2011, 2017).

**Déficit en holocarboxylase synthétase** : Les patients non traités peuvent décéder ou développer une acidose métabolique sévère, des œdèmes cérébraux, un coma (Donti et al. 2016).

Un traitement précoce par biotine permet une résolution complète des convulsions et de tous les symptômes. Tout retard de traitement entraîne cependant des lésions neurologiques potentiellement irréversibles.

### 5.3.5 Déficit cérébral en folates (variants pathogène dans le gène *FOLR1*)

La prise en charge thérapeutique consiste à supplémenter, à vie, le patient en acide folinique. La dose habituellement prescrite, **per os, est de 3 à 5 mg/kg/jour en 2/3 prises, voire 7mg/kg/jour chez certains auteurs** (Grapp et al. 2012, Delmelle et al. 2016, Brunetti et al. 2021). L'ajustement des doses relève de l'expertise d'un centre de référence.

En cas de mauvaise réponse au traitement *per os*, l'introduction d'un traitement en acide folinique, par intraveineuse, à intervalles réguliers (mensuel) en plus de la supplémentation quotidienne en acide folinique, *per os*, a permis une amélioration clinique chez certains patients (7 mg/kg/jour *per os* + 20-25 mg/kg par IV tous les mois, introduits en 4 doses et sur 24h) (Delmelle et al. 2016) (Brunetti et al. 2021).

Un traitement antiépileptique complémentaire est parfois nécessaire.

La supplémentation par 5-MTHF *per os* sous la forme de comprimé gastro-résistant 15 mg est également possible via une autorisation d'accès compassionnel (ACC) mais il doit être tenu compte de sa très faible stabilité et biodisponibilité qui limitent son efficacité.

Une évaluation régulière par le neurologue et le médecin métabolicien du taux de 5-MTHF dans le LCR est recommandée pour ajustement thérapeutique et vérification de sa normalisation. Le suivi métabolique doit être poursuivi pendant la croissance de l'enfant.

#### **Evaluation du pronostic et réponse au traitement :**

La supplémentation en acide folinique permet de restaurer le taux de 5-MTHF dans le LCR ainsi que les pics de choline et d'inositol visibles en spectrométrie cérébrale.

Dans plusieurs cas cliniques, une amélioration a été observée dans les mois qui ont suivi l'introduction du traitement. Cependant, son efficacité semble corrélée à la précocité de son introduction. La supplémentation permet une amélioration de l'état clinique du patient (arrêt de la régression neurodéveloppementale, amélioration clinique sur le plan moteur, du langage, de l'interaction, arrêt ou réduction de la fréquence des crises, régression des anomalies de la substance blanche) si elle est introduite de façon précoce. Le traitement semble inefficace si l'atteinte est déjà sévère (Brunetti et al. 2021) (Delmelle et al. 2016).

Il n'existe actuellement pas de corrélation phénotype-génotype claire (Grapp et al. 2012).

## 5.4 Transition enfant-adulte

La transition est une période charnière, et également un processus prolongé qui va permettre à l'adolescent d'acquérir les connaissances lui permettant d'être autonome avec sa maladie.

La transition comprend au minimum :

- une réinformation du patient, qui reprend les informations médicales concernant la maladie. Souvent, ces informations ont été délivrées au moment de l'annonce du diagnostic, lorsque le patient était nourrisson ou enfant. Il est donc primordial de reprendre les informations avec lui.
- une séance dédiée au transfert du suivi, au cours de laquelle l'adolescent ou le jeune adulte sera reçu en consultation par le ou les médecins d'adulte qui assureront le suivi ultérieur. Cette consultation se déroule, soit en présence du pédiatre qui connaît l'enfant, soit au décours de la rédaction d'un courrier résumant son histoire et remis au médecin d'adulte, soit après une RCP de transfert.

Cette période est le moment de refaire le point sur l'ensemble des atteintes et de leur prise en charge, et de proposer une éducation thérapeutique. Selon les besoins, une évaluation neurocognitive multidisciplinaire (neuropsychologique, orthophonique, ergothérapie, psychomotrice) peut être nécessaire pour mettre en évidence les forces et faiblesses du patient et pour l'orienter au mieux. Le recours à un(e) assistant(e) de service social ou à des consultations pluridisciplinaires dédiées à l'orientation psycho-sociale et/ou scolaire, professionnelle peut être nécessaire. C'est aussi le moment d'aborder les problématiques propres à l'adolescence comme la contraception, la sexualité, le conseil génétique, la grossesse et l'insertion socioprofessionnelle.

Chez l'adulte, le patient pourra être pris en charge par le neurologue, le médecin métabolicien adulte et le médecin généticien afin de pouvoir préciser le conseil génétique et les différentes possibilités en cas de projet de grossesse.

Le contact entre les équipes pédiatriques et adultes peut s'effectuer selon plusieurs modalités :

- a minima par une lettre détaillée reprenant tout l'historique du patient avec transmission de son dossier médical. Cette lettre doit être rédigée par le pédiatre référent, et adressée au médecin généraliste qui prend une place centrale dans la prise en charge et la coordination des soins du patient adulte
- sous la forme d'une RCP avec présentation du patient et ses différentes problématiques de santé, mais aussi sur le plan social et professionnel, et orientation vers les différents spécialistes impliqués
- par une consultation commune entre le référent pédiatrique et le ou les spécialistes d'adultes
- par un programme d'Education Thérapeutique Personnalisée (ETP) au cours d'une session dédiée à la transition

## 5.5 Éducation thérapeutique

La participation à des groupes d'éducation thérapeutique peut être proposée aux parents/patients afin d'aborder les connaissances générales sur les épilepsies métaboliques, sur les traitements (observance, effets secondaires) et sur la mise en place du régime thérapeutique préconisé dans le cadre du déficit en antiquitine (connaissances générales sur le régime, observance, conseils pour la mise en pratique au quotidien).

## 5.6 Recours aux associations de patients

En France, il n'existe pas d'association de patients spécifiques à ces pathologies, ce qui est souvent évoqué comme un manque dans les témoignages des familles concernées.

Les familles, qui le souhaitent, peuvent échanger via des plateformes concernant les maladies rares comme celle proposée par le site « Maladies rares infoservices » : [Le Forum maladies rares • Le Forum maladies rares \(maladiesraresinfo.org\)](http://LeForummaladiesrares.org) Les pathologies peuvent y être recherchées par mots-clefs. Il existe une page concernant le déficit en antiquitine (mot-clef : épilepsie pyridoxino-dépendante).

En alternative, une mise en contact avec des associations de patients moins ciblées peut être proposée :

- Associations pour les patients épileptiques
  - Epilepsie France
- Associations pour les patients atteints de maladies héréditaires du métabolisme
  - Feux follets

Les coordonnées des associations sont détaillées en annexe 2.

## 5.7 Disponibilité et remboursements des médicaments/ Préparer la sortie de l'hôpital

*Chaque médicament n'est concerné que dans le cadre précis de son Autorisation de mise sur le marché (AMM). Si pour des raisons explicites tel n'est pas le cas, et plus généralement pour toute prescription d'un médicament hors AMM, qui s'effectue sous la seule responsabilité du prescripteur, celui-ci doit en informer spécifiquement le patient.*

En 2022, la **pyridoxine**, **l'acide folinique**, **l'arginine** et **la biotine** sont disponibles, en France, sous formes galéniques commerciales :

- Acide folinique : comprimé de 5 ou 25 mg
- Biotine : comprimé de 5 mg
- Pyridoxine : comprimé de 250 mg
- Arginine : solution buvable, flacon de 250 mL

Il n'existe pas de forme galénique commercialisée en France pour le **phosphate de pyridoxal**. Sa prescription requiert donc, de façon systématique, une préparation magistrale.

Il existe également sous forme injectable :

- Biotine (IM, 5mg/mL, ampoule de 1 mL)
- Pyridoxine (IV, IM, 250 mg/5 mL, ampoule de 5mL).

Cependant, ces posologies ne sont pas forcément adaptées chez l'enfant ou lorsque le traitement journalier est introduit en plusieurs doses. Il peut donc être nécessaire de faire préparer des préparations magistrales, sur mesure, par des pharmacies habilitées, lorsqu'aucune alternative commerciale n'existe.

## Les préparations magistrales

Seules les pharmacies habilitées peuvent délivrer ce type de préparation au patient, en l'absence de forme galénique commercialisée alternative. L'ensemble des matières premières nécessaires à ces préparations dans le cadre des épilepsies vitamino-sensibles sont disponibles sur le territoire français. La plupart des pharmacies hospitalières sont habilitées à préparer ces préparations lors du séjour du patient. En ville, certaines pharmacies possèdent également ces habilitations et fournissent l'ensemble des pharmacies de ville sur un territoire donné, sur commande. **En conséquence, il existe toujours un délai d'approvisionnement de quelques jours en ville pour ce type de préparation dont il faut tenir compte (environ 48 à 72 heures hors week-end et jours fériés).**

## Préparer la sortie de l'hôpital

Du fait du délai d'approvisionnement en ville, il est recommandé d'anticiper la sortie du patient en lui fournissant, ou à sa famille, les doses nécessaires à ses premiers jours post-hospitalisation. Les pharmacies hospitalières peuvent être ressources dans ces approvisionnements.

Du fait des risques liés à une erreur de dispensation, notamment pour les vitamines B6 et B9 dont il existe plusieurs formes, il est recommandé :

- de privilégier un contact direct entre la pharmacie du centre de référence et la pharmacie de ville qui dispensera le traitement
- d'organiser un lien entre le médecin traitant qui renouvellera les ordonnances et la pharmacie afin de s'assurer de la bonne dispensation et remboursements des médicaments
- de préciser sur l'ordonnance les enjeux du traitement (et éviter ainsi une substitution accidentelle du phosphate de pyridoxal par de la pyridoxine, ou d'acide folinique par de l'acide folique par exemple)

## Le remboursement des médicaments

A ce jour, les formes commerciales de pyridoxine, de thiamine, et de biotine ne sont pas remboursées par la sécurité sociale.

Il existe deux démarches de demande de prise en charge au niveau de la sécurité sociale pour les patients présentant une épilepsie vitamino-sensible :

- *Demande de prise en charge par une ALD maladie métabolique héréditaire (ALD 17) :* la demande est étudiée par un médecin conseil de la sécurité sociale. Un avis sera émis au cas par cas selon le type de la maladie et des médicaments. En cas d'avis favorable de remboursement de celui-ci, la prise en charge sera réalisée totalement. En cas de non prise en charge en ALD17 par la sécurité sociale, il est recommandé de se rapprocher du centre de référence/compétence MHM afin que celui-ci puisse établir un lien avec la CPAM du patient.

- *Demande de prise en charge exceptionnelle dans le cadre de maladie rare* : la demande est étudiée par un médecin conseil de la sécurité sociale. En cas d'avis favorable de remboursement de celui-ci, la prise en charge sera réalisée en fonction des ressources de la famille (remboursement totale, partiel, ou non remboursement en cas de ressources jugée suffisante). Il est recommandé de réaliser cette demande de prise en charge en cas d'échec de prise en charge en l'ALD 17.

Il est recommandé que le médecin métabolicien, issu d'un centre de référence ou compétence « Maladies héréditaires du métabolisme », en charge du patient, fournisse à la famille un courrier détaillé motivant la demande de prise en charge selon l'ALD 17, ou la demande de prise en charge exceptionnelle, afin de favoriser cet avis de remboursement.

Concernant la prise en charge des préparations magistrales, la CPAM établit 4 conditions de remboursement des préparations magistrales (matière première + préparation) :

- une indication thérapeutique de la préparation (qui ne pourra être à visée cosmétologique, diététique ou d'hygiène)
- une efficacité thérapeutique reconnue
- l'absence d'alternative pour le patient
- l'inscription des matières premières à la pharmacopée (la pyridoxine, le phosphate de pyridoxal, l'acide folinique, l'arginine et la biotine sont inscrites à la pharmacopée française).

La prise en charge de ces préparations sera donc effective uniquement pour des préparations de dilutions pédiatriques, ou en cas de troubles de déglutition devant l'absence de forme galénique adaptée. La mention "préparation magistrale en l'absence de forme galénique adaptée" est indispensable pour la prise en charge de ces préparations.

En cas de demande de préparation magistrale à visée non pédiatrique ou pour des patients ne présentant pas de troubles de déglutition, le médecin expose le patient à un non remboursement de la préparation magistrale.

### **L'approvisionnement et le remboursement des produits hypoprotidiques et préparations d'acides aminés (déficit en antiquitine)**

Les produits hypoprotidiques et préparations d'acides aminés sont délivrés sur ordonnance provenant d'un centre de référence/compétence « Maladie héréditaire du métabolisme ». Ces produits sont pris en charge à 100% par la sécurité sociale dans le cadre de l'ALD 17. L'approvisionnement de ces produits, par l'AGEPS Agence Générale des Equipements et Produits de Santé, nécessite généralement environ une semaine de délai (sur commande).

## 6 Suivi

### 6.1 Objectifs et professionnels impliqués

	Objectifs
<b>Médecin métabolicien/ Diététicien/ Biologiste</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Surveillance des fonctions métaboliques impactées par les pathologies, surveillance des marqueurs biologiques pathologiques</li> <li>- Surveillance, adaptation du régime thérapeutique, suivi préventif d'éventuelles carences associées (déficit en antiquitine)</li> <li>- Surveillance des effets secondaires induits par les traitements (fonctions hépatiques/ phosphate de pyridoxal)</li> </ul>
<b>Neuropédiatre/ Neurologue</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Surveillance épilepsie</li> <li>- Surveillance neurodéveloppement</li> <li>- Surveillance des effets secondaires induits par les traitements (neuropathie/ pyridoxine)</li> </ul>
<b>Dermatologue</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prise en charge /surveillance adaptée aux besoins identifiés pendant l'évaluation initiale en fonction de la pathologie</li> </ul>
<b>Médecin MPR</b>	
<b>Ophtalmologue</b>	
<b>Oto-rhino- laryngologiste</b>	
<b>(*) Professionnels paramédicaux et médico- sociaux Orthophoniste, Ergothérapeute, Neuropsychologue, Kinésithérapeute, Psychomotricien, ESMS</b>	

Les suivis sont à proposer en consultation bidisciplinaire, notamment au sein des centres de référence.

Les démarches médico-sociales pouvant être entreprises sont développées en annexe 10.

## 6.2 Rythme et contenu des consultations

Un tableau rassemblant les préconisations en termes de suivi au long cours est proposé à titre indicatif. Ces préconisations sont à adapter au cas par cas à l'état clinique du patient. Elles concernent uniquement les patients dont la prise en charge thérapeutique a été initialement ajustée à leurs besoins.

	Neuropédiatre/ neurologue	Médecin métabolicien	Médecin MPR ORL Ophtalmologue	Evaluation pluri- disciplinaire*
<b>Déficit en antiquitine</b>	Tous les 3 mois la première année, puis au moins 1 à 2 fois par an, idéalement en consultation bidisciplinaire avec le médecin métabolicien	<p>Avant 1 an : tous les mois pour les adaptations des traitements et du régime</p> <p>Entre 1 et 3 ans : tous les 3 mois</p> <p>Après 3 ans : tous les 6 mois</p>		
<b>Déficit en PNPO</b>  <b>Déficit en PLPBP</b>  <b>Déficit en biotinidase (profond/ partiel)</b>  <b>Déficit en holocarbo- xylase synthétase</b>  <b>Déficit cérébral en folates (FOLR1)</b>	Tous les 3 mois la première année, puis au moins 1 à 2 fois par an, idéalement en consultation bidisciplinaire avec le médecin métabolicien		En fonction des signes cliniques	Dès que nécessaire en fonction de l'évolution du patient et des besoins d'aménagements scolaires/vie quotidienne et d'orientation scolaire et professionnelle

## 6.3 Examens complémentaires

	EEG	EMG	Surveillance métabolique	
<b>Déficit en antiquitine</b>	En fonction du contrôle de l'épilepsie	Patients supplémentés en pyridoxine :  Dépistage clinique d'une neuropathie périphérique tous les 1-2 ans (ou si suspicion clinique)  (ENMG à envisager en fonction de la clinique)	<b>Surveillance régime thérapeutique :</b>  Les bilans visent à vérifier : - la diminution des métabolites spécifiques et notamment neurotoxiques - l'absence de carences nutritionnelles secondaires au régime.  La fréquence des contrôles biologiques est à adapter en fonction de la stabilité du bilan, de la compliance au traitement, et à la sévérité du régime.  Dosage des acides aminés plasmatiques : - Tous les 3 à 6 mois chez les patients de moins de 3 ans - Tous les 6 mois chez les patients de plus de 3 ans  Dosage du $\Delta$ -P6C et/ou $\alpha$ -AASA (urines, sang) : tous les 6-12 mois (valeur pronostique réelle à ce jour inconnue)  Surveillance nutritionnelle 1 fois par an	
<b>Déficit en PNPO</b>			Surveillance fonctions hépatiques pour patients supplémentés en phosphate de pyridoxal	
<b>Déficit en PLPBP</b>				
<b>Déficit en biotinidase</b>				
<b>Déficit en holocarboxylase synthétase</b>			-	Surveillance pH, lactates, acides organiques urinaires +/- acylcarnitines tous les 3 mois la première année puis tous les 6 mois
<b>Déficit cérébral en folates (FOLR1)</b>			Si suspicion clinique de polyneuropathie associée	Contrôle du taux de 5-MTHF (LCR) chez l'enfant pendant la croissance après ajustement thérapeutique  Chez l'adulte : contrôle du taux de 5-MTHF (LCR) en cas de dégradation ou de réponse insuffisante au traitement

## 6.4 Voyager (avec son traitement)

Il est recommandé lors des voyages :

- d'avoir un certificat médical à présenter en cas de situation d'urgence, à établir pour chaque patient par son médecin référent
- d'avoir un certificat médical précisant la nécessité de disposer de ses traitements médicamenteux, et diététiques (déficit en antiquitine), en cabine (incluant les traitements sous forme liquide avec un conditionnement primaire supérieur à 100 mL).
- d'avoir en sa possession son stock de médicament pour l'intégralité de son séjour (à conserver en cabine et à ne pas stocker dans la soute de l'avion, du fait du risque de perte du bagage ou de fortes variations de la température)
- d'avoir en sa possession les produits hypoprotidiques et préparations d'acides aminés pour l'intégralité du séjour (conserver en bagage à main l'équivalent nécessaire à quelques jours afin de pouvoir palier à une perte accidentelle du bagage en soute) (déficit en antiquitine)
- d'avoir en sa possession l'ensemble de ses ordonnances
- d'éviter temporairement l'utilisation d'un pilulier qui ne permet pas l'identification des médicaments et qui pourrait être rejeté par la douane

# Liste des annexes

**Annexe 1.** Liste des participants

**Annexe 2.** Coordonnées des centres de référence, de compétence et des associations de patients

**Annexe 3 :** Encéphalopathies épileptiques répondant (éventuellement partiellement) aux vitamines non traitées dans le PNDS

**Annexe 4 :** Explorations cliniques, fonctionnelles et métaboliques larges à conduire devant une épilepsie néonatale réfractaire sans étiologie

**Annexe 5.** Test thérapeutique et bilans métaboliques préconisés en cas de suspicion d'épilepsie sensible à la vitamine B6

**Annexe 6.** Test thérapeutique et bilans métaboliques préconisés en cas de suspicion d'épilepsie sensible à la vitamine B8

**Annexe 7.** Test thérapeutique et bilan métabolique préconisés en cas de suspicion d'épilepsie sensible à la vitamine B9 (*FOLR1*)

**Annexe 8.** Recommandations concernant les prélèvements et conditionnements des échantillons biologiques

**Annexe 9.** Recommandations concernant les apports journaliers en lysine et protéines dans le cadre du régime contrôlé en lysine

**Annexe 10.** Démarches médico-sociales

**Annexe 11.** Références bibliographiques

## Annexe 1 : Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Pr Nguyen, Centre de référence Epilepsies rares (Lille), Pr Milh (Centre de référence, Épilepsies 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 Ghoumid, (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 Épilepsies rares, Marseille)
- Dr Yann Nadjar (neurologue, UF Neurométabolisme, Centre de Référence des Maladies Lysosomales, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris)
- Pr Sylvie Nguyen (neuropédiatre, CR Épilepsies rares, Lille)
- Dr Adeline Trauffer (neuropédiatre, CR Épilepsies rares, Lille)

### Groupe de travail relecture

- Dr Marie Thérèse Abi Warde, Pédiatre, CC Maladies héréditaires du métabolisme, CHU STRASBOURG
- Dr Jean-Meidi Aili, 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 de la filière Défiscience.

## Annexe 2 : Coordonnées des centres de référence, de compétence et des associations de patients

### ➤ Centre de référence et constitutifs des Épilepsies rares, CRÉER

Filière Défiscience : <http://www.defiscience.fr/>

**CHU de Paris** Coordonné par le Pr Rima Nabbout  
APHP - CHU de Necker Enfants Malades, 149 rue de Sèvres,  
75743 Paris  
Téléphone : 01 44 38 15 36

**CHU de Paris** Coordonné par le Pr Vincent Navarro  
APHP - CHU la Pitié Salpêtrière, département de neurologie, bâtiment Paul Castaigne 47-83  
boulevard de l'hôpital  
75013 Paris  
Téléphone : 01 42 16 18 11

**CHU de Paris** Coordonné par le Pr Stéphane Auvin  
APHP - CHU Robert-Debré, service de neurologie pédiatrique, 48 boulevard Sérurier,  
75019 Paris  
Téléphone : 01 87 89 16 93

**CHU de Lille** Coordonné par le Pr Sylvie Nguyen (enfants) et le Pr Philippe Derambure (adultes)  
Bâtiment Paul Boulanger, hôpital Calmette, boulevard du Pr Jules Leclercq,  
59037 Lille Cedex  
Téléphone : 03 20 44 63 85

**CHU de Nancy** Coordonné par le Pr Louis Maillard  
Hôpital central, service de neurologie, bâtiment des neurosciences,  
29 avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny  
54035 Nancy Cedex  
Téléphone : 03 83 85 16 09

**CHU de Strasbourg** Coordonné par le Dr Anne De Saint Martin  
Hôpital de Hautepierre, service de neuropédiatrie, 1 avenue Molière,  
67200 Strasbourg  
Téléphone : 03 88 12 83 98

**CHU de Lyon** Coordonné par le Pr Sylvain Rheims  
Hospices civils de Lyon, hôpital neurologique Pierre Wertheimer, service de neurologie fonctionnelle et d'épileptologie, 59 Boulevard Pinel,  
69677 Bron Cedex  
Téléphone : 04 72 35 70 44 et 04 27 86 92 74

**CHU de Marseille** Coordonné par le Pr Fabrice Bartolomei  
Hôpital de la Timone, APH Marseille, service d'épileptologie et rythmologie cérébrale 264  
Rue Saint-Pierre 13385 Marseille Cedex 5  
Téléphone : 04 91 38 49 95

Les adresses des centres de compétence sont disponibles sur le site internet de la filière Défiscience.

➤ **Centres de référence et constitutifs des maladies héréditaires du métabolisme, MHM**

Filière G2M - Maladies Héréditaires du Métabolisme

**CHU de Lyon** coordonné par le Dr Nathalie Guffon  
CHU de Lyon - GH Est Hôpital Femme Mère Enfant  
59 Boulevard Pinel 69677 BRON cedex France  
04 72 12 95 25

**CHU de Lille** coordonné par le Dr Dries Dobbelaere  
CHU Lille - Hôpital Jeanne de Flandre  
Avenue Eugène Avinée 59037 LILLE France  
03 20 44 41 49

**CHU de Nancy** coordonné par le Pr François FEILLET  
CHU de Nancy - Hôpital Brabois Enfant  
Allée du Morvan 54500 VANDOEUVRE LES NANCY France  
03 83 15 47 96

**CHU de Paris** coordonné par le Pr Pascale De Lonlay  
Hôpital Necker  
149 Rue de Sèvres 75743 PARIS cedex 15 France  
01 44 49 40 00

**CHU de Paris** coordonné par le Dr Fanny Mochel  
Hôpital Pitié Salpêtrière  
47-83 Boulevard de l'hôpital 75013 PARIS France  
01 42 16 13 95

**CHU de Toulouse** coordonné par le Dr Pierre Broue  
CHU de Toulouse - Hôpital des Enfants  
330 Avenue de Grande Bretagne TSA 70034 31059 TOULOUSE cedex 9 France  
05 34 55 85 66

**CHU de Tours** coordonné par le Pr François Labarthe  
CHU de Tours - Hôpital Clocheville  
49 Boulevard Béranger 37044 TOURS Cedex 9 France  
02 47 47 47 55

**CHU de Marseille** coordonné par le Pr Brigitte Chabrol  
AP-HM - Hôpital de la Timone Enfants  
264 Rue Saint-Pierre 13385 MARSEILLE cedex 05 France  
04 91 38 68 08

- **Association de patients**
  
- **Forum Alliance maladies rares**  
<https://forums.maladiesraresinfo.org> Mot-clef : (épilepsie pyridoxino-dépendante)
  
- **Feux follets** : Association nationale de parents d'enfants et d'adultes atteints de maladies métaboliques héréditaires nécessitant un traitement diététique  
1043 rue de la Vacquerie – 59230 Moncheaux  
Tél. : 06 98 87 31 31 / 07 68 66 88 48  
lesfeuxfollets@phenylcetonurie.org  
[www.phenylcetonurie.org](http://www.phenylcetonurie.org)
  
- **Épilepsie France**  
13 rue Frémicourt  
75015 PARIS  
Tel : 01 53 80 66 64  
siege@epilepsie-france.com  
[www.epilepsie-france.com](http://www.epilepsie-france.com)

## Annexe 3 : Encéphalopathies épileptiques répondant (éventuellement partiellement) aux vitamines non traitées dans le PNDS

Pour certaines des pathologies suivantes, l'épilepsie n'est pas au premier plan du tableau clinique, mais celle-ci peut s'intégrer dans le tableau d'encéphalopathie chronique et/ou de crises encéphalopathiques aiguës. Le bilan diagnostique inclut systématiquement la confirmation moléculaire.

Causes	OMIM#	Gène	Signes cliniques Epilepsie dans présentation clinique A: Au premier plan B: Possible manifestation lors de crises encéphalopathiques C: Dans évolution chronique D: Rarement	Anomalies para-cliniques	Traitements tests	Sensibilité à la vitamine
<b>B1</b>						
<p style="text-align: center;"><b>Déficit en Pyruvate déshydrogénase (PDH), sous-unités E1<math>\alpha</math> et E1<math>\beta</math> : pyruvate déshydrogénase, cofacteur : TPP)</b></p> <p><i>NB : Complexe PDH : plusieurs autres sous-unités : Sous-unité E2 : dihydrolipoamide acetyltransférase ; cofacteurs : acide lipoïque, HS-CoA Sous-unité E3 : Dihydrolipoamide déshydrogénase ; cofacteurs : FAD, NAD+ Ainsi que E3-binding protein ; cofacteur : acide lipoïque Kinase ; cofacteur : ATP Phosphatase ; pas de cofacteur</i></p>	300502	<p><b>PDHA1</b></p> <p>(PDHB, DLAT, DLD, PDHX, PDP1)</p>	Encéphalopathie chroniques et aiguës, maladies multi systémiques	Acide lactique et pyruvate éventuellement augmentés mais rapport L/P normal dans sang et LCR Etudes enzymatiques (fibroblastes)	Régime cétogène et thiamine 500 à 2000 mg/j (+biotine)	Rares formes thiamine-sensibles (variants <b>PDHA1</b> )

<p><b>Déficit en dihydrolipoamide déshydrogénase, Sous-unité E3 du complexe pyruvate déshydrogénase ; cofacteurs : FAD, NAD+</b></p> <p>DOI : 10.1016/j.mito.2014.09.006</p>	238331	DLD	<p>Vomissements cycliques, hépatites, atrophie optique, encéphalopathie, myopathie</p> <p><b>Epilepsie dans présentation clinique : B : Possible manifestation lors de crises encéphalopathiques</b></p>	<p>Acide lactique et pyruvate éventuellement augmentés mais rapport L/P normal dans sang et LCR, CAA plasma : élévation des acides aminés ramifiés (Leu, Ile, Allo-Ile, Val) CAO urines : élévation alpha-ketoglutarate Activité enzymatique sous-unité E3 de la PDH sur lymphocytes</p>	<p>Régime cétogène, (Régime contrôlé en acides aminés branchés), Carnitine, coenzyme Q, (<b>Thiamine</b>, Biotine), Riboflavine</p>	<p>Effet chaperon de B2 décrit pour myopathie : bonne réponse à B2</p>
<p><b>Anomalies du transport ou du métabolisme du cofacteur thiamine</b></p>		SLC19A3 SLC25A19 TPK1	<p>Encéphalopathie chroniques et aiguës, maladies multi systémiques</p>	<p>Acide lactique et pyruvate éventuellement augmentés mais rapport L/P normal dans sang et LCR Etudes enzymatiques (fibroblastes)</p>	<p>Régime cétogène et thiamine 500 à 2000 mg/j (+biotine)</p>	<p>Bonne réponse</p>
<p><b>Maladie des noyaux gris centraux sensible à la biotine et thiamine</b></p> <p>DOI : 10.1002/jimd.12125</p>	606152	SLC19A3	<p>Formes pédiatriques et adultes : -Trouble du développement psychomoteur - Crises encéphalopathiques aiguës -Ataxie, hypotonie, dystonie -IRM : atteinte des noyaux gris centraux (striatum) et des thalami lors de crises et en séquellaire (syndrome de Leigh)</p> <p><b>Epilepsie dans présentation clinique : B : Possible manifestation lors de crises encéphalopathiques C : Dans évolution chronique (épilepsie séquellaire)</b></p>	<p>Possible acidose lactique (sang et LCR) (non obligatoire) CAO urines : ac. isobutyrique, 2-OH-isovalérique, alpha-ceto-glutarique etc. Thiamine libre bas (LCR) étude génétique</p>	<p>Thiamine haute dose (10-40mg/kg/j ; dose max. 1500mg/j ; saturation du mécanisme d'absorption)</p>	<p>Bonne réponse</p>
<p><b>Déficit de transport intra-mitochondrial de thiamine</b></p> <p>DOI: 10.1515/jpem-2020-0139</p>	613710	SLC25A19	<p>Microcéphalie dans certaines formes : « Amish lethal microcephaly » Lésions striatales Polyneuropathie progressive</p> <p><b>Epilepsie dans présentation clinique : B : Possible manifestation lors de crises encéphalopathiques</b></p>	<p>Possible acidose lactique (sang, LCR, spectro-IRM centrés sur NGC) TPP intramitochondrial abaissé</p>	<p>Thiamine haute dose</p>	<p>Bonne réponse</p>

<p><b>Thiamine pyrophosphokinase</b></p> <p>DOI : 10.1016/j.ajhg.2011.11.007</p>	<p>606370</p>	<p>TPK1</p>	<p>Crises encéphalopathiques aiguës ; trouble du développement psychomoteur, ataxie, hypotonie ; Atteinte des noyaux gris centraux lors de crises (striatum)</p> <p><b>Epilepsie dans présentation clinique : B : Possible manifestation lors de crises encéphalopathiques</b></p>	<p>Possible acidose lactique (sang et LCR)</p> <p>Thiamine, Thiamine monophosphate, Thiamine pyrophosphate: abaissement des formes phosphatés (sang, muscle, fibroblastes)</p> <p>CAO urines: ac. alpha-cétoglutarique</p> <p>Etudes d'oxydation du pyruvate sur fibroblastes</p>	<p>Thiamine 100-200 mg/j</p>	<p>Bonne réponse</p>
<p><b>Déficit en Sulfite Oxydase (SOD) et Cofacteur Molybdène (MoCoD)</b></p> <p>Référence (Misko A. GeneReviews 2021)</p>	<p>272300 252150 252160 606887 603707 603708 603930</p>	<p>SUOX MOCS1 MOCS2 GPHN</p>	<p>Epilepsie, Leucoencéphalopathie</p> <p>IRM cérébrale peut imiter lésions d'hypoxie-ischémie ; -diagnostic à évoquer devant cv. à début ante- ou néonatal avec IRM de souffrance sans histoire clinique de souffrance ischémique</p> <p><b>Epilepsie dans présentation clinique : A au premier plan</b></p>	<p>Spectro-IRM : lactate, myoinositol, choline↑, NAA↓</p> <p>Urines sulfite (sulfites, sulfocystéine, thiosulfate)</p> <p>CAA sang et urines: présence sulfite, sulfocystéine, taurine, thiosulfate↑, cystéine↓ Homocystéine↓</p> <p>MoCoD : acide urique ↓</p> <p>Purines urinaires (MoCD : Xanthine, hypoxanthine↑)</p> <p>Etudes génétiques (MoCD type A : gène <i>MOCS1</i> ; MoCD type B : gène <i>MOCS2</i> ; MoCD type C : gène <i>GEPHYRIN</i>)</p> <p>Etudes enzymatiques sur fibroblastes</p> <p>Accumulation α-AASA (+ sa forme cyclique piperidine-6-carboxylate P6C), due probablement au sulfite élevé</p> <p>Déficit PLP dans LCR et dans déficit en SO et MoCo (P6C se lie à forme active de Vit B6, PLP, expliquant un déficit de ce dernier)</p> <p>Sulfite responsable également d'un déficit secondaire en thiamine</p>	<p>Précurseur Z = c-PMP (cyclic pyranopterin monophosphate) i.v.(premier précurseur de la biosynthèse de Moco ; efficace dans MoCD type A</p> <p>Betaine (but : reméthylation de l'homocystéine en méthionine pour réduire la production de cystéine et sulfite)</p> <p>Vitamine B6 (SOD et MoCoD) + acide folique</p> <p>Thiamine : substitution des taux déplétés par sulfite</p>	<p>Traitement adjuvant (réponse partielle aux vitamines B1, B6, B9)</p>

**B2**

Déficit en dihydrolipoamide  
déshydrogénase,  
Sous-unité E3 du complexe  
pyruvate déshydrogénase ;  
cofacteurs : FAD, NAD+

Voir partie B1

**B6**

<p><b>Hyperprolinémie type 2 (Déficit en pyroline-5- carboxylate déshydrogénase</b></p> <p>DOI : 10.1007/s11011-021- 00757-w</p> <p>DOI : 10.3389%2Ffpsyt.2019.00116</p>	606811	ALDH4A1	<p>Encéphalopathie avec retard du développement, épilepsie</p> <p><b>Epilepsie dans présentation clinique : A: Au premier plan</b></p>	<p>CAA plasma (élévation proline); Accumulation gamma-glutaminc semialdehyde et P5C (responsables d'inactivation PLP)</p>	<p>Régime hypoprotidique ; B6 haute dose</p>	<p>Vitaminsensible</p>
<p><b>Hypophosphatasie (Déficit en phosphatase alcaline, isoenzyme non spécifique des tissus TNSALP)</b></p> <p>DOI : 10.1002/jimd.12060</p>	171760	ALPL	<p>Différentes formes de sévérité; défaut de minéralisation osseuse avec rachitisme et fractures osseuses, odontohypophosphatasie, épilepsie néonatale. Formes modérées avec uniquement douleurs musculo-squelettiques ou ostéoporose à l'âge adulte</p> <p><b>Epilepsie dans présentation clinique : Présentation polymorphe; Epilepsie peut être au premier plan notamment lors de présentation néonatale</b></p>	<p>Hypercalcémie, hypophosphatasie, phosphoéthanolamine urines, élévation PLP plasma</p>	<p>Vitamine B6 (pyridoxine) (épilepsie), antiinflammatoires non stéroïdiens (ostéomyélite aseptique), Enzymothérapie substitutive dans les formes sévères, teriparatide (formes adultes</p>	<p>Vitaminsensible</p>

<p><b>Déficits en ancrage glycosylphosphatidylinositol par déficit de sa biosynthèse (GPI anchor): PIGA, PIGC, PIGH, PIPO, PIGP, PIGT, PIGQ, PIGV, PIGW, PIGY)</b></p> <p>DOI : 10.1186/s13023-020-1313-0 DOI : 10.1186/s13023-020-01401-z DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182a8411a</p>	<p>311770 601730 600154 604730 605938 605754 610274 610662 610272 615187 611801</p>	<p>PIGA, PIGC, PIGH, PIGO, PIGP, PIGQ, PIGV, PIGY, PIGT, PGAP2, PGAP3</p>	<p>Différentes formes: PIGA: hémoglobinurie nocturne paroxystique. Plusieurs formes (PGAP2, PGAP3, PIGO, PIGV, PIGW, PIGY: encéphalopathie avec hyperphosphatasie (HPMRS: hyperphosphatasia with mental retardation syndrome); épilepsie</p> <p><b>Epilepsie dans présentation clinique :</b> <b>A : Au premier plan</b> <b>C : Dans évolution chronique</b></p>	<p>Exome</p>	<p>Vitamine B6 (20-30mg/kg) per os ou iv</p>	<p>Epilepsie B6-sensible</p>
<p><b>Epilepsie liée aux variants du gène KCNQ2 (épilepsie familiale bénigne néonatale et encéphalopathie développementale et épileptique)</b></p> <p>DOI : 10.1007/8904_2015_460 DOI : 10.1055/s-0037-1601857 DOI : 10.3389/fneur.2022.826225</p>	<p>602235 121200 613720</p>	<p>KCNQ2</p>	<p>Epilepsie familiale bénigne néonatale et encéphalopathie développementale et épileptique</p> <p><b>Epilepsie dans présentation clinique :</b> <b>A : Au premier plan</b></p>	<p>Recherche moléculaire</p>	<p>Antiépileptiques inhibiteurs des canaux sodiques; Vit B6 (PN ou PLP)</p>	<p>Réponse décrite</p>
<p><b>Hyperglycinémie sans Cétose</b></p> <p>Van Hove J. GeneReviews 2019</p>	<p>238300 238310 238330</p>	<p>GLDC, AMT, GCSH</p>	<p>Forme typique : pronostic mauvais ; év. malformations cérébrales assoc. (hypoplasie CC) Formes atténuées sensibles à traitement</p> <p><b>Epilepsie dans présentation clinique :</b> <b>C : Dans évolution chronique</b></p>	<p>CAA: augmentation glycine LCR et sang (critère principal : élévation de glycine LCR ; Ratio glycine LCR/glycine sang n'est que critère secondaire ; NB : valeurs âge-dépendantes : taux de glycine baissent rapidement pendant les premiers mois de vie ; normes après 1 an de vie : glycine LCR : &lt;12 µmol/l ; glycine sang : &lt;350µmol/l) Etude enzymatique sur fibroblastes</p>	<p>CI acide valproïque, Traitement par dextrometorphan (Tussidane sirop) 5 à 20mg/kg/j + benzoate de Na 250 à 750mg/kg/j + ac folinique 15mg/j; Vit B6; Vit B6P</p>	<p>Vitaminsensible en fonction des variants génétiques</p>
<p><b>Déficit en Sulfite Oxydase (SOD) et Cofacteur Molybdène (MoCoD)</b></p>	<p>Voir partie B1</p>					

<b>Homocystinurie par déficit en cystathionine synthase</b> DOI : 10.1007/s10545-016-9979-0	236200	CBS	Phénotype marfanoïde, luxation du cristallin, myopie, accidents vasculaires  <b>Epilepsie dans présentation clinique : lors des accidents vasculaires cérébraux</b>	Elévation homocystéine, CAA: élévation méthionine	Vitamine B6 pour formes B6-sensibles	Sensibilité variable
<b>B9</b>						
<b>MTHFR</b> DOI : 10.1007/s10545-016-9991-4	236250	MTHFR	Encéphalopathie, troubles cognitifs, troubles de la marche, symptômes psychiatriques, épilepsie, accidents thrombotiques, (manifestations à tout âge)  <b>Epilepsie dans présentation clinique : C: Dans évolution chronique</b>	Hyperhomocystéinémie (déficit en méthionine, acide méthylmalonique normal)	Vit B9, Vit B12, bêtaïne	Bonne réponse possible
<b>Dihydrofolate reductase</b> DOI: 10.1016/j.ajhg.2011.01.007	613839	DHPR	Anémie mégalo-blastique, encéphalopathie de sévérité variable  <b>Epilepsie dans présentation clinique : C: Dans évolution chronique</b>	Déficit 5-MTHF LCR	B9 (acide folinique)	Sensible
<b>B12</b>						
<b>Cobalamine C</b> DOI : 10.1007/s10545-016-9991-4	277400	MMACHC	Maladie multi systémique avec manifestations neurologiques, oculaires, hématologiques, rénales et gastro-intestinales  <b>Epilepsie dans présentation clinique : B : Possible manifestation lors de crises encéphalopathiques</b>	Déficit en méthylcobalamine et adenosylcobalamine: hyperhomocystéinémie avec élévation d'acide méthylmalonique et déficit en méthionine	B12, bêtaïne, B9	Sensible

**BH4**

<b>DHPRD (Dihydroptérine réductase)</b>  DOI : 10.1186/s13023-020-01379-8	261630	QDPR	Encéphalopathie progressive, symptômes dysautonomiques (hyperthermie, hypersalivation), crises oculogyres, mouvements anormaux, épilepsie  <b>Epilepsie dans présentation clinique : C: Dans évolution chronique</b>	Hyperphénylalaninémie LCR: déficit dopaminergique et serotoninergique (HVA et HIAA bas) et déficit en MTHF; mesure activité DHPR sanguin	BH4, régime contrôlé en phénylalanine, précurseurs des neurotransmetteurs dopamine et sérotonine (L-Dopa/ carbidopa et 5-hydroxytryptophane); agonistes dopaminergiques, inhibiteurs MAO; vitamine B9 (acide folinique, 5-MTHF)	Sensible
---	--------	------	--	---	---	----------

## Annexe 4 : Explorations cliniques, fonctionnelles et métaboliques larges à conduire devant une épilepsie néonatale réfractaire sans étiologie

<b>Bilan initial (examens de routine)</b>	<p>Examen clinique général, examen neurologique, évaluation du neurodéveloppement</p> <p><b>EEG</b></p> <p><b>Biologie :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Glycémie, cétonémie</li> <li>-Ammoniémie</li> <li>-Gaz du sang, lactates (Trou Anionique), bilan hépatique</li> <li>-NFS plaquettes (macrocytose, anisocytose, microcytose)</li> </ul> <p><b>Imagerie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-SpectroIRM / IRM</li> </ul> <p><b>Examen ophtalmologique</b> (rétine, PEV, cristallin)</p>
<b>Examens spécialisés d'orientation :</b> (En vert : Examens permettant d'orienter et/ou confirmer le diagnostic des épilepsies vitamino-sensibles)	<p><b>Sang (Héparinate de lithium) :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Chromatographie des acides aminés avec recherche de sulfocystéine</li> <li>- Profi des AcylCarnitines</li> <li>- Homocystéine totale plasmatique</li> <li>- <b>Acide pipécolique*</b></li> <li>- Biotinidase</li> <li>- 5- aAASA ou P6C*</li> </ul> <p><b>Urines :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Chromatographie des acides organiques (dont l'acide vanillactique)</li> <li>- Chromatographie des acides aminés</li> <li>- Acide orotique</li> <li>- Acide pipécolique*</li> <li>- <b>5- aAASA ou P6C*</b></li> </ul> <p><b>Liquide céphalo-rachidien :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Glucose et calcul du ratio Glucose (LCR)/Glc (plasma) concomitant et matin à jeun</li> <li>- Chromatographie des acides aminés et calcul du ratio Glycine (LCR)/Gly (plasma) concomitant</li> <li>- Lactates/pyruvate</li> <li>- 5-MTHF et neurotransmetteurs</li> <li>- 5- aAASA ou P6C*</li> </ul> <p><small>* Lorsque l'analyse d'un marqueur est disponible au sein de plusieurs fluides, le fluide le plus couramment utilisé en France est signalé en gras.</small></p>
<b>Examens spécialisés pour le diagnostic des autres maladies métaboliques pouvant s'accompagner d'une épilepsie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lymphocytes vacuolés (sang)</li> <li>- Uricémie (sang)</li> <li>- Isoélectrophorèse des sialotransférines</li> <li>- Cuprémie, cuprurie, céruloplasmine</li> <li>- Bases puriques, pyrimidiques (urines)</li> <li>- Explorations peroxysomales (AGTCL, Phytanique, Pristanique, Pipécolique, Plasmalogènes, acides biliaires) (sang, héparinate de lithium)</li> <li>- Enzymes lysosomales (cf laboratoire concerné)</li> <li>- Mucopolysaccharides et Oligosaccharides urinaires</li> </ul>

## Annexe 5. Test thérapeutique et bilans métaboliques préconisés en cas de suspicion d'épilepsie sensible à la vitamine B6

### Traitement d'épreuve

Diagnostic à envisager chez tous les enfants de moins de 3 ans présentant une épilepsie résistante aux anticonvulsivants

**A prélever (détail des marqueurs à analyser au dos de la fiche) :**

- Urines, sang héparinate de Lithium (**sang avant traitement d'épreuve, urines dès que possible**)
- LCR (si possible mais recommandé, prélèvement possible après démarrage du traitement d'épreuve)

**Schémas thérapeutiques possibles (absence de consensus dans la littérature) :**

**L'introduction de pyridoxine, principalement par IV (un cas décrit dans la littérature per os), ou de phosphate de pyridoxal per os, peut entraîner un arrêt respiratoire nécessitant une assistance, notamment chez les patients répondant au traitement.**

**L'introduction de phosphate de pyridoxal peut entraîner une dégradation de l'état clinique du patient (fréquence des crises, état de mal).**

*(Mastrangelo et al. 2019, Stockler et al. 2011, Campistol et al. 2015)*

**Nouveau-né (état de mal réfractaire) :**

1. Introduction de pyridoxine en intraveineuse **en service de néonatalogie de niveau 3**, sous monitoring EEG si possible : doses de 100 mg, espacées de 10 minutes, jusqu'à 500 mg maximum, suivies d'un traitement *per os* 15-30 mg/kg/jour pendant au moins 4-7 jours (2-3 prises/j) même sans amélioration clinique immédiate du patient. **L'absence d'amélioration de l'EEG sous IV n'écarte pas le diagnostic.**
2. Ajout d'acide folinique, *per os*, 3-5 mg/kg/jour, au moment de l'introduction de la pyridoxine *per os*
3. Sans amélioration ou si amélioration partielle, substitution de la pyridoxine par du phosphate de pyridoxal, *per os* **en service de néonatalogie de niveau 3** (30-60 mg/kg/jour pendant environ 5 jours en 4/6 prises/jour)

**En cas de suspicion d'épilepsie vitamino-sensible en dehors de la période néonatale :**

1. Introduction de la pyridoxine *per os* 15-30 mg/kg/jour en 2-3 prises/jour à poursuivre jusqu'à l'obtention des marqueurs biologiques du déficit en antiquitine, associé à de l'acide folinique, 10 mg/jour, *per os*, (durée à adapter en fonction de la fréquence des crises) **sous surveillance médicale**
2. Une fois le déficit en antiquitine écarté, sans amélioration ou si amélioration partielle **chez les nourrissons ayant convulsé avant 1 an**, substitution de la pyridoxine par du phosphate de pyridoxal, *per os* (30-60 mg/kg/jour pendant environ 5 jours en 4/6 prises/jour) **sous surveillance médicale pendant 48h**

**Chez l'adulte (état de mal réfractaire sans cause identifiée, en service de réanimation) :**

- 500 mg de pyridoxine par jour pendant au moins 7 jours (ou en cas d'amélioration partielle, jusqu'à réception  $\alpha$ -AASA urinaire dans les normes), acide folinique 10 mg par jour

**Pyridoxine : doses maximales / jour :**

- Chez le nouveau-né (<28j) : dose recommandée 100 mg/jour ; jusqu'à 200 mg/jour maximum (en dehors des circonstances d'état de mal où la dose IV peut être augmentée jusqu'à 500 mg/jour)
- Chez l'enfant de moins de 2 ans : 300 mg/jour
- Chez l'enfant et l'adulte : 500 mg/jour

<b>Marqueurs biologiques (Evolution sous traitement d'épreuve)</b> (Délai d'obtention des résultats)	
<b>Déficit en antiquitine</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <math>\Delta</math>-P6C ↗ et <math>\alpha</math>-AASA ↗ (<b>urines</b>, sang, LCR, 1 à 3 semaines de délai) (Pas d'évolution sous ttt)</li> </ul> <p>Diagnostic différentiel : mesure sulfocystéine (sang, urines)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Acide pipécolique (peu spécifique) ↗ (<b>sang</b>, urines, quelques jours de délai) (Evolution sous ttt ↘)</li> </ul>
<b>Déficit en PNPO</b>	<p>Orientation diagnostic possible (ni systématiques, ni spécifiques) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Chromatographie des acides aminés (plasma, LCR, quelques jours de délai) : thréonine ↗, glycine ↗</li> <li>➤ Acide vanillactique (urines, quelques jours de délai) ↗</li> <li>➤ Neurotransmetteurs (LCR, 1 à 3 semaines de délai) :               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 3-méthoxytyrosine (=3-ortho-methyl dopa) ↗</li> <li>○ acide homovanillique ↘</li> <li>○ 5-hydroxy-indole-acétique ↘</li> </ul> </li> <li>➤ 3-ortho-methyl dopa (goutte de sang séchée, possibilité à venir, indisponible en FR début 2022) ↗</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>(Evolution sous traitement d'épreuve : données insuffisantes, potentielle normalisation de tous les marqueurs)</b></p>
<b>Déficit en PLPBP</b>	<p>Pas de biomarqueurs identifié à ce jour</p>

## Annexe 6 : Test thérapeutique et bilans métaboliques préconisés en cas de suspicion d'épilepsie sensible à la vitamine B8

<b>Traitement d'épreuve</b>	
<p><b>Diagnostic à envisager :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- chez tous les enfants de moins d'un an avec une épilepsie mal contrôlée par les antiépileptiques</li> <li>- chez tous les patients devant l'association d'atteintes oculaires, cutanées et auditives</li> </ul> <p><b>A prélever (avant traitement d'épreuve) :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Sang (héparinate de sodium)</li> <li>➤ Urines</li> </ul> <p><b>Schéma thérapeutique :</b>            Suspicion déficit en biotinidase: 5-10 mg/jour            Suspicion déficit en holocarboxylase synthétase : 10-40 mg/jour  <b>A maintenir jusqu'à l'obtention des résultats des marqueurs biologiques</b></p> <p><b>Evolution :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Déficit en biotinidase :</b>              Epilepsie et correction de l'acidose lactique : amélioration et parfois réponse dans les 24H pour la plupart des patients ; manifestations cutanées : semaines ; repousse des cheveux dans les semaines/ mois</li> <li>➤ <b>Déficit en holocarboxylase synthétase :</b>              Amélioration sur le plan neurologique dans les 7 jours ; sur le plan métabolique dans les 7/14 jours si traitement précoce</li> </ul>	
<b>Marqueurs biologiques (Evolution sous traitement d'épreuve)</b> (Délai d'obtention des résultats)	
<b>Déficit en biotinidase</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Orientation par la chromatographie des acides organiques urinaires (mêmes métabolites que dans le déficit en holocarboxylase synthétase mais en plus faibles concentrations) (<b>Evolution possible sous traitement d'épreuve</b>) (quelques jours à quelques semaines)</li> <li>➤ Mesure activité biotinidase (sang) (<b>pas d'évolution sous traitement d'épreuve</b>) (2-4 semaines)               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ &lt;10% Déficit profond</li> <li>○ Entre 10 et 30%: Déficit partiel</li> </ul> </li> </ul>
<b>Déficit en holocarboxylase synthétase</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Acylcarnytine (sang) : Hydroxypentanoylcarnitine ↗ (2-4 jours)</li> <li>➤ Analyse acides organiques urinaires (quelques jours à quelques semaines) :               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Acide lactique ↗</li> <li>○ Acide 3-OH isovalérique, ↗</li> <li>○ Acide 3-OH propionique ↗</li> <li>○ Acide 3-MCC ↗</li> <li>○ Acide méthylcitrique ↗</li> <li>○ Tiglylglycine ↗</li> </ul> </li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>(Diminution dans la majorité des cas sous plusieurs jours en cas de traitement d'épreuve)</b></p>

## Annexe 7 : Test thérapeutique et bilan métabolique préconisés en cas de suspicion d'épilepsie sensible à la vitamine B9 (*FOLR1*)

<b>Traitement d'épreuve</b>	
<p style="text-align: center;"><b>Diagnostic à envisager chez les patients présentant une épilepsie réfractaire associée à une régression psychomotrice et troubles du neurodéveloppement d'apparition secondaire</b></p> <p><b>A prélever (avant traitement d'épreuve, à défaut pour le LCR le plus tôt possible) :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Sang (cf labo pour tube)</li> <li>➤ LCR</li> </ul> <p><b>Schéma thérapeutique :</b></p> <p><b>Acide folinique</b> : 3-5 mg/kg/jour (jusqu'à la réception du taux de 5-MTHF dans le LCR) NB : Acide <i>folique</i> à éviter, peu voire non efficace, lui préférer l'acide folinique</p> <p><b>Evolution</b> : amélioration clinique dans les 2 mois si prise en charge précoce (&lt;6 ans)</p> <p><b>Contre-indications</b> : anémie pernicieuse ou autres anémies dues à une carence en vitamine B12.</p> <p><b>Associations avec précautions d'emploi :</b></p> <p>+ Phénobarbital, phénytoïne, primidone : Diminution des concentrations plasmatiques des antiépileptiques inducteurs enzymatiques, par augmentation de leur métabolisme hépatique dont les folates représentent un des cofacteurs. Surveillance clinique, éventuellement des concentrations plasmatiques, et adaptation, s'il y a lieu, de la posologie de l'antiépileptique pendant la supplémentation folinique et après son arrêt.</p> <p>+ 5 fluoro-uracile : Potentialisation des effets, à la fois cytostatiques et indésirables, du 5 fluoro-uracile</p>	
<p><b>Marqueurs biologiques (Evolution sous traitement d'épreuve)</b> (Délai d'obtention des résultats)</p>	
<b>Déficit cérébral en folates (<i>FOLR1</i>)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Mesure taux 5-MTHF (Neurotransmetteurs, LCR) √ : (&lt;5 nmol/L pour les formes néonatales, peut-être plus élevé jusqu'à 15-20 nmol/L pour les formes tardives) <b>(Tendance à la normalisation progressive sous traitement d'épreuve) (1 à 3 semaines)</b></li> </ul> <p>Diagnostic différentiel : dosage des folates sang</p>

## Annexe 8 : Recommandations concernant les prélèvements et conditionnements des échantillons biologiques

	<b>Dosage</b>	<b>Conditionnement/ recommandations concernant le prélèvement</b>
<i>Toutes les pathologies</i>	Neurotransmetteurs (dont 5-MTHF)	<i>Prélèvement sur tube sec à congeler immédiatement (carboglace) Acheminement et transfert interlaboratoire en carboglace</i>
	Chromatographie des acides organiques urinaires (dont acide vanillactique)	<i>Urines de 24h (ou de la nuit) ou 1ère miction du matin Acheminement au laboratoire à 4°C dans l'heure Conservation -20°C Transfert interlaboratoire en carboglace</i>
	Chromatographie des acides aminés plasmatiques (plasma, sang, héparinate de lithium)	<i>Prélèvement à jeun Acheminement à 4°C au laboratoire pour centrifugation et séparation du plasma dans les 2-3 heures Conservation des échantillons à -20°C, Transfert interlaboratoire en carboglace.</i>
	Acylcarnitines (plasma, sang, héparinate de Lithium ou sang séché*)	<i>Prélèvement à jeun de préférence Acheminement à 4°C au laboratoire pour centrifugation Conservation des échantillons à -20°C, Transfert interlaboratoire en carboglace. Sang séché : laisser secher le buvard et transfert sous enveloppe à l'abri de l'humidité, pas de sachet plastique</i>
<i>Suspicion B6</i>	<p><math>\alpha</math>-AASA/<math>\Delta</math>1-P6C (<i>urines, plasma, sang héparinate de lithium</i>)</p> <p>Acide pipécolique (<i>plasma, sang héparinate de lithium, urines</i>)</p>	<i>Prélèvement à jeun de préférence Acheminement à 4°C au laboratoire pour centrifugation Conservation des échantillons à -20°C, Transfert interlaboratoire en carboglace.</i>
<i>Suspicion B8</i>	Mesure de l'activité de la biotinidase (plasma ou sérum, sang, héparinate de lithium ou tube sec)	<p style="color: red;"><b>Enzyme instable à température ambiante (&lt;24 h à 4°C)</b> L'activité plasmatique décroît assez rapidement avec le temps et les conditions de conservation des échantillons.</p> <p><i>Après préparation du sérum ou du plasma (centrifugation à 4°C), conservation des échantillons à -20°C (-80°C si possible), transfert interlaboratoire en carboglace. si besoin de conservation &gt;3 mois -80°C impératif</i></p> <p style="color: red;"><b>Ne pas faire d'analyse sur des échantillons conservés plus de 3 mois à -20°C</b></p> <p><i>Risques de biais analytiques en fonction de l'état clinique du patient ou d'une supplémentation médicamenteuse en cours : patients prématurés ; patients transfusés ou présentant des troubles hépatiques ; résultats possiblement faussés par ampicillin, bilirubin, hémoglobine, glutathione (dépend du type d'analyse) ; augmentation artificielle de l'activité enzymatique de la biotinidase si présence de médicaments de la famille des sulfamidés dans le sang, possibles faux négatifs</i></p>

## Annexe 9 : Recommandations concernant les apports journaliers en lysine et protéines dans le cadre du régime contrôlé en lysine

(van Karnebeek et al. 2012)

**Table 1** Age-dependent lysine restriction according to the PDE Consortium<sup>a</sup>

Age (year)	Lysine <sup>b,c</sup> (mg/kg)	Protein <sup>d,e</sup> (g/kg)	Energy
0.0 < 0.5	70–100	2.75–3.50	125–145 kcal/kg
1.0 < 1.0	55–70	2.50–3.25	140–115 kcal/kg
1 < 4	50–80	1.80–2.60	900–1,800 kcal/day
4 < 7	40–70	1.60–2.00	1,300–2,300 kcal/day
7 < 11	35–65	1.55–1.85	1,600–2,800 kcal/day
<b>Female</b>			
11 < 15	35–40	1.50–1.80	1,500–2,800 kcal/day
15 < 19	33–40	1.45–1.75	1,200–2,800 kcal/day
>19	30–40	1.45–1.75	1,400–2,400 kcal/day
<b>Male</b>			
11 < 15	35–40	1.45–1.75	2,000–3,200 kcal/day
15 < 19	33–45	1.45–1.75	2,100–3,200 kcal/day
>19	30–40	1.45–1.75	2,000–3,000 kcal/day

## Annexe 10 : Démarches médico-sociales

Au cas par cas, la pose du diagnostic, l'évolution du pronostic ou le projet thérapeutique du patient peuvent nécessiter la réalisation de plusieurs types de démarches éducatives et médico-sociales.

### Chez l'enfant :

Sur le plan social :

- Ouverture d'un dossier d'affection longue durée par le médecin traitant
- Ouverture éventuelle de droits MDPH :
  - AEEH éventuellement associé à un complément ou à la prestation de compensation du handicap (PCH) en fonction des besoins de chaque enfant
  - Carte d'invalidité
  - Orientation médico-sociale (SESSAD, etc.)
  - Orientation spécifique en établissement (accueil de jour, IME, IEM, séjours de répit, etc.)
  - Aides financières spécifiques (aménagement du logement, frais spécifiques, le cas échéant)
  - L'accompagnement par un(e) auxiliaire de vie scolaire à l'école si nécessaire (demande à réaliser en lien avec l'école, formulée auprès de la MDPH dans un dossier GEVASCO)

A l'école :

- Mise en place d'un Plan d'Accompagnement Individualisé (PAI) ou d'un PPS (projet personnalisé de scolarisation) pour l'école qui intégrera :
  - les recommandations spécifiques à la prise en charge de l'épilepsie à l'école
  - les mesures relatives à la distribution du traitement pharmacologique à l'école
  - le détail du régime alimentaire thérapeutique de l'enfant le cas échéant
  - la mise en place de réunions pluridisciplinaire entre l'équipe enseignante, la famille et les éventuels professionnels paramédicaux impliqués dans la rééducation de l'enfant, afin de prendre les mesures nécessaires à l'accompagnement de sa scolarité (adaptation de l'emploi du temps, demande de matériel adapté, demande d'accompagnement par un(e) auxiliaire de vie scolaire auprès de la MDPH, etc.)
- Rédaction d'un certificat concernant la pratique du sport précisant les éventuelles restrictions pour l'enfant
- En fonction de l'autonomie et des besoins de l'enfant, demande de transport adapté pour les trajets domicile-école

### Chez l'adulte :

- Ouverture d'un dossier d'affection longue durée par le médecin traitant
- Ouverture éventuelle de droits MDPH
  - AAH, Complément à l'AAH et/ou Prestation de Compensation du Handicap (PCH) en fonction des besoins des patients adultes et de leurs éventuels proches aidants
  - Carte d'invalidité (le cas échéant)
  - Orientation médico-sociale (SAMSAH, SAVS, etc.)

- Orientation spécifique en établissement (accueil de jour, Foyer de vie, Foyer Accueil Médicalisé, Maison d'Accueil Spécialisé, etc.)
- Orientation professionnelle ou aménagements si nécessaire (ESAT, etc.)
- Aides financières spécifiques (aménagement du logement, frais spécifiques, le cas échéant)

L'orientation vers un(e) assistant(e) de service social est alors recommandée pour accompagner la famille et/ou le patient, dans l'ensemble de ces démarches (professionnel(le) du centre hospitalier, au sein d'une mairie de quartier, etc.).

Il est préférable que le premier certificat médical pour l'ouverture des droits MDPH soit rédigé par un médecin spécialisé (médecin métabolicien, neurologue) et que ce dossier soit complété par tous les bilans complémentaires détaillant les répercussions de la pathologie, ainsi que son handicap éventuellement associé, sur le quotidien du patient.

#### **Liens utiles :**

**Site internet de la MDPH :** <https://mdphenligne.cnsa.fr/>

#### **Maladies rares infos service :**

- <https://www.maladiesraresinfo.org/>
- <http://parcourssantevie.maladiesraresinfo.org/index.html> (parcours)
- <http://forums.maladiesraresinfo.org/> (forum d'échanges)

## Annexe 11 : 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-aminoadipic 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](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 Mughram M, Omar AM, Safo MK. Inborn Errors in the Vitamin B6 Salvage Enzymes Associated with Neonatal Epileptic Encephalopathy and Other Pathologies. *Biochimie*. 2021 ; 183: 18-29. <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 IA, 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/aws122>.
- 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>.
- Grünewald 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](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>.
- Kirmanian 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](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 AI, 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/10.1007/978-3-642-29629-6>.
- 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, Marignier 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>.
- Zempleni, Janos, Yousef I Hassan, 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>.