



Utilisation des vitamines dans les situations d'urgence

Dr. Philippe Pommier

Dr. Véronique Ducros

SFEIM Grenoble, 17 juin 2016



Vitamine	Dénomination chimique	Forme active
B1	Thiamine	Thiamine diphosphate
B2	Riboflavine	FMN/FAD
B3	Niacine, PP (précurseur = tryptophane)	NAD/NADP
B5	Pantothénate	Coenzyme A
B6	Pyridoxine	Phosphate de pyridoxal
B8	Biotine, H	Biocytine
B9	Folates	THF
B12	Cobalamines	Me ou adénosylcobalamine
C	Ascorbate	
A	Rétinol (β carotène = provitamine A)	Rétinal 11- <i>cis</i> Acide rétinoïque tout <i>trans</i>
D	Cholé/Ergocalciférol	1,25 diOH vitamine D
E	α Tocophérol	RRR- α -tocophérol
K1	Phylloquinone	

Vitamines Utilisées en Urgence Métabolique

- Les vitamines **liposolubles** rarement utilisées sauf A et E (déficit en GSH synthétase, α lipoprotéïnémie)
- Les plupart des vitamines utilisées en urgence sont **hydrosolubles**
- Elles agissent en tant que cofacteurs d'enzymes pour rendre celles-ci fonctionnelles

Cofacteurs de réactions enzymatiques

– Coenzymes de *transfert de groupement*:

- **B1** (TPP) : groupement hydroxyalkyles (décarboxylases)
- **B6** (PLP): groupement aminé NH₂ (transaminases)
- **B8** (biotine): groupement carboxyle COO (carboxylases)
- **B9** (THF): groupement mono carboné COH, CH₂ (transférases)
- **B12** (Me ou adénosylcobalamine): groupement CH₃ (transférases)

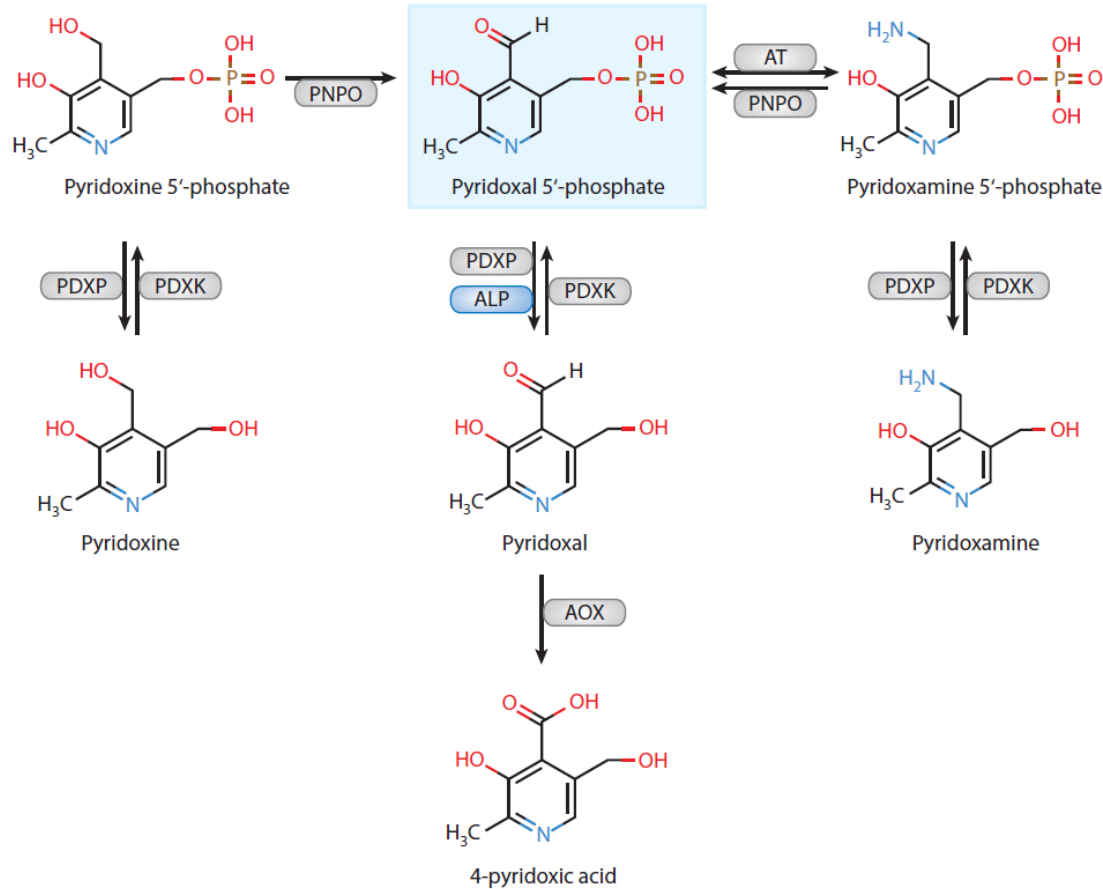
– Coenzymes d'*oxydo-réduction*

- **B2** (FMN/FAD): transfert d' 2H^+ et 2e^- (CRM, BOAG)
- **B3** (NAD/NADP): transfert d'hydrures (H^+ et 2e^-) (NAD =ox; NADP =red)

Cas cliniques

- Homocystinurie par déficit en CBS répondant à la B6
Stimuler au maximum l'activité résiduelle de l'enzyme déficitaire.
- Epilepsie pyridoxine dépendante
Contrecarrer la formation d'un complexe entre le coenzyme et un métabolite anormalement en excès

Vitamine B6: 6 formes interchangeables



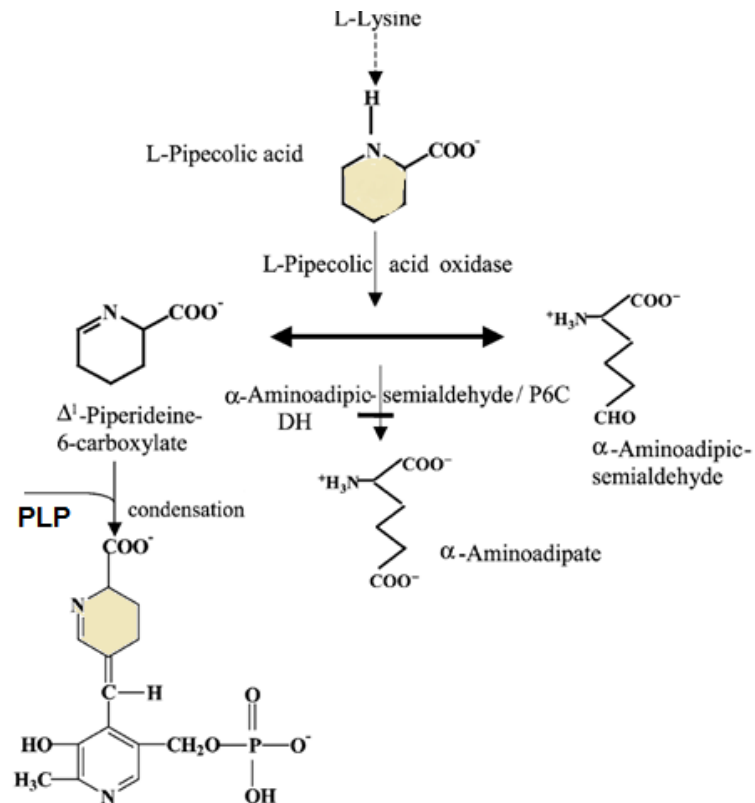
D'après Ueland PM *et al.*, 2015

EIM affectant le métabolisme de la B6: déficit en PNPO

- Maladie autosomique récessive
- Plus de synthèse du PLP à partir PMP et PNP
- Convulsions néonatales, dès 1 jour de vie, résistantes aux antiépileptiques classiques
- Pas de réponse à pyridoxine. Donner du PLP (30 mg/kg/j per os) mais pas toujours disponible.
- Perturbation métabolisme cérébral:
 - Des neurotransmetteurs GABA et glutamate
 - Des amines biogènes (dopamine et sérotonine) (↓ HVA, ↓ 5 HIAA, ↗ 3 méthoxytyrosine dans LCR)
 - Du métabolisme de la glycine, thréonine (↗ glycine, ↗ thréonine)

EIM qui induisent l'accumulation de métabolites qui réagissent avec le PLP et l'inactive

Epilepsie répondant à la pyridoxine



Convulsions répondant à la pyridoxine

- Très rare (1/600 000 à 1/300 000)
- Début ante, néo ou post-natal
- Jusqu'à 15% des épilepsies idiopathiques de l'enfant.
- Encéphalopathie précédant les convulsions
- Convulsions ne cédant pas ou partiellement aux antiépileptiques
- Préférer administration per os /IV pour éviter dépression cérébrale.
- Administration pdt au moins 15 J car parfois réponse retardée
- Supplémentation en pyridoxine toute la vie à doses pharmacologiques (15 mg/J/kg et max 500 mg/J)

Convulsions répondant à la **pyridoxine**

- Traitement précoce sinon encéphalopathie sévère
- Troubles du langage et apprentissage même si TTT

- Difficulté de doser les différents vitamères dans les milieux biologiques
 - Baisse du PLP dans le LCR mais pas dans le plasma.
- élévation de α AASA dans **urine**, plasma et LCR.
- élévation a. pipécolique dans plasma et **LCR**
- Recherche mutation antiquitine (protéine ayant activité α AASA deshydrogénase).

Principales caractéristiques cliniques des épilepsies vitamino-sensibles

Pathologie	Crises	Signes associés
Convulsions B6-dépendantes	Crises polymorphes: partielles ou généralisées ou spasmes, état de mal néonatal	Irritabilité, agitation
Convulsions PLP-dépendantes	Myoclonies, spasmes	Prématurité
Convulsions sensibles à l'acide folinique	Crises néonatales polymorphes, état de mal	Irritabilité, troubles du sommeil, tétraparésie spastique
Déficit en biotinidase	Crises tonico-cloniques, myoclonies, spasmes	Dermatite atopique, alopecie, acidose, surdité, hypotonie
Déficit en holocarboxylase synthétase	Crises toniques, myoclonies	Coma métabolique

Schéma de Traitement des convulsions intraitables (par traitement conventionnel)

- Administrer pyridoxine, 100 mg, en IV pour commencer * puis 30 mg/kg/J per os pendant 7 J
- Acide folinique (5formyl THF) 5 mg/Kg en IV pour commencer puis 5 mg/kg/J per os ou IV, réparti en 3 doses égales pendant 3 J
- Phosphate de pyridoxal 30 mg/kg/J per os réparti en 3 doses égales.

* Si pas réponse dans les 10 min augmenter la dose jusqu'à 500 mg au total avant de l'étiqueter B6 non répondeur.