



HAL
open science

Le syndrome de vomissements cycliques (SVC) : revue de la littérature et étude de l'efficacité du CoEnzyme Q10 dans une cohorte de 10 patients porteurs de SVC

François Brezin

► To cite this version:

François Brezin. Le syndrome de vomissements cycliques (SVC) : revue de la littérature et étude de l'efficacité du CoEnzyme Q10 dans une cohorte de 10 patients porteurs de SVC. Médecine humaine et pathologie. 2018. hal-03297312

HAL Id: hal-03297312

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297312>

Submitted on 15 Dec 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

Université de Lorraine

Faculté de médecine de Nancy

2018

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

François BREZIN

le vendredi 23 mars 2018

Le Syndrome de Vomissements Cycliques (SVC)

Revue de la littérature et étude de l'efficacité du CoEnzyme Q10 dans une cohorte de 10 patients porteurs de SVC

Examineurs de la thèse

M. Le Professeur F. FEILLET	Président du jury
M. Le Professeur E. RAFFO	Juge
Mme. Le Professeur S. ROSSIGNOL	Juge
Mme. Le Docteur C. BONNEMAINS	Juge
Mme le Docteur M. BONNETON	Juge



Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyens

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen

Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Asseseurs :

Premier cycle : Pr Guillaume GAUCHOTTE

Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER

Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Innovations pédagogiques : Pr Bruno CHENUJEL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

Affaires juridiques et Relations extérieures : Dr Frédérique CLAUDOT

Vie Faculaire et SIDES : Pr Laure JOLY

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN

Commission de prospective faculaire : Pr Pierre-Edouard BOLLAERT

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Dr Mathias POUSSEL

Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP

International : Pr Jacques HUBERT

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY
 Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE
 Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT
 Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Emile de LAVERGNE
 Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET
 Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Professeur Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD
 Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSIDIER - Oliéro GUERCI
 Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER
 Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU
 Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - Jean-Claude MARCHAL
 - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS -
 Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU
 Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Michel RENARD
 Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON
 Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT
 Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Jean-Pierre CRANCE
Professeur Gilbert FAURE - Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Alain GERARD - Professeur Gilles GROSDIDIER
Professeur Philippe HARTEMANN - Professeur François KOHLER - Professeur Alain LE FAOU - Professeur Jacques LECLERE
Professeur Yves MARTINET – Professeur Patrick NÉTTET - Professeur Jean-Pierre NICOLAS – Professeur Luc PICARD -
Professeur François PLENAT - Professeur Jean-François STOLTZ

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Professeur Christo CHRISTOV

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON

Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUJEL - Professeur François MARCHAL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LOZNIIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et Mycologie)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie-réanimation)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^{ème} sous-section : (Réanimation)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; addictologie)

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL – Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur Daniel MOLE - Professeur François SIRVEAUX

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénérologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

2^{ème} sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Docteure Chantal KOHLER

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Antoine VERGER (stagiaire)

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle AIMONE-GASTIN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS (stagiaire)

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

2^{ème} sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteure Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; Médecine d'urgence)

Docteur Antoine KIMMOUN

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie)

Docteur Nicolas GIRERD

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Docteur Fabrice VANHUYSE

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ (stagiaire)

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Docteur Cyril PERRENOT (stagiaire)

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Docteure Elisabeth STEYER

54^{ème} Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^{ème} Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS
Monsieur Hervé MEMBRE - Monsieur Christophe NEMOS

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Cédric BERBE - Docteur Jean-Michel MARTY

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
*Research Institute for Mathematical Sciences de
Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS
(1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

À notre Président de jury et Directeur de Thèse,

Monsieur le Professeur François FEILLET,

Professeur de pédiatrie

Vous nous avez témoigné votre confiance en acceptant ce travail et en nous ayant fait l'honneur de le diriger.

Nous espérons avoir été digne de votre intérêt.

Nous sommes aujourd'hui honorés que vous présidiez notre jury de thèse.

Nous vous sommes reconnaissants de votre encadrement pour la réalisation de ce travail et nous espérons avoir répondu à vos attentes.

Il nous a été agréable de réaliser ce travail à vos côtés et nous vous remercions pour votre soutien et tous vos précieux conseils.

Au cours de notre formation, nous avons eu la chance de travailler auprès de vous et de bénéficier de votre enseignement. Nous avons particulièrement apprécié votre disponibilité, votre bienveillance et les efforts que vous employez chaque jour à transmettre aux jeunes générations le goût pour la recherche scientifique et l'apprentissage de l'art de la médecine.

Découvrir à vos côtés l'intérêt d'acquérir des connaissances physiopathologiques fines pour la compréhension des maladies métaboliques et de leurs traitements fut un réel plaisir.

Veillez recevoir l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.

À notre Juge,

Monsieur le Professeur Emmanuel RAFFO

Professeur de pédiatrie

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger notre travail.

Nous connaissons vos grandes compétences dans le domaine de la neurologie pédiatrique, et nous vous remercions de nous faire partager votre savoir.

Nous espérons que ce travail sera digne d'intérêt pour vous.

Nous vous remercions pour toutes les connaissances que vous avez sues nous transmettre tout au long de notre parcours au sein du service de médecine infantile de l'hôpital d'enfant.

Veillez recevoir l'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect.

À notre Juge,

Madame le Professeur Sylvie ROSSIGNOL

Professeure de pédiatrie

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger notre thèse.

Nous vous remercions de l'intérêt que vous avez porté à notre travail et espérons qu'il vous donnera entière satisfaction.

Nous connaissons vos grandes compétences pour l'endocrinologie et diabétologie pédiatrique et nous vous remercions pour l'ensemble des compétences acquises à vos côtés et pour avoir accepté de nous accueillir dans votre équipe durant notre internat. Nous vous remercions également pour votre gentillesse, votre bienveillance et pour l'aide apportée dans la réalisation de notre projet professionnel.

Nous avons particulièrement apprécié l'intérêt que vous portez à la physiopathologie des maladies auxquelles vous êtes confrontées ainsi que les efforts que vous avez entrepris quotidiennement pour essayer de nous transmettre vos connaissances à ce sujet.

Nous serions honorés de travailler à l'avenir dans votre équipe d'endocrinologie pédiatrique à Strasbourg.

Veillez recevoir l'expression de notre profonde gratitude et de notre plus grand respect.

À notre Juge,

Madame le Docteur Chrystèle BONNEMAINS

Docteure en pédiatrie

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger notre travail.

Nous connaissons vos grandes compétences dans le domaine des maladies héréditaires du métabolisme, et nous vous remercions de nous faire partager votre savoir.

Nous espérons que ce travail sera digne d'intérêt pour vous.

Nous vous remercions pour la gentillesse, l'écoute et la disponibilité sans faille dont vous avez su faire preuve tout au long de notre apprentissage. Nous espérons avoir su vous donner satisfaction en retour.

Veillez recevoir l'expression de notre gratitude et de notre profond respect

À notre Juge,

Madame le Docteur Marjorie BONNETON

Docteure en pédiatrie

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger notre travail.

Nous connaissons vos grandes compétences dans le domaine de la gastro entérologie pédiatrique, et nous vous remercions de nous faire partager votre savoir.

Nous espérons que ce travail sera digne d'intérêt pour vous.

Nous vous remercions pour l'immense gentillesse et pour votre constante bonne humeur qui illumine chaque jour les couloirs de l'hôpital d'enfant et qui n'a pas manqué d'égayer notre internat. Nous vous remercions également pour votre disponibilité et pour votre accompagnement tout au long de notre internat.

Veillez recevoir l'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect.

À toutes les personnes qui m'ont apporté leur aide et leur soutien dans la réalisation de ce travail,

À Madame Hélène FELTER-HENRION, secrétaire du Centre de Référence pour les Maladies Héritaires du Métabolisme du CHRU de Nancy, pour l'efficacité et la rapidité dont tu as su faire preuve à chaque fois que j'avais besoin de toi. Pour tout le travail que tu effectues au quotidien. Pour ton soutien, ta gentillesse et ta disponibilité à chaque fois que j'en avais besoin. Pour toutes ces années passées à tes côtés et pour tous ces repas équilibrés que nous avons partagés.

À Madame Véronique SAUNIER, Chef de Projet à la Direction de la Recherche et de l'Innovation, pour votre aide indispensable à la bonne réalisation des démarches administratives nécessaires au bon déroulement de mon étude. Pour votre amabilité, votre professionnalisme et votre incroyable disponibilité.

À Monsieur Jérémie DO CAO, interne de pédiatrie et ami, pour ton aide à la traduction anglophone de mon article et d'une façon plus générale pour ton écoute et tes conseils tout au long de notre parcours commun. Merci également pour ta disponibilité et ton implication sans faille en tant que référent des internes de pédiatrie et en tant que cadre associatif à tout niveau.

À Madame le Professeur Eliane ALBUISSON, Professeure de biostatistiques médicales, pour la réalisation des analyses statistiques contenues dans cette thèse ainsi que pour l'aide dans la réalisation du protocole d'étude et de la rédaction de l'article.

À Monsieur le Docteur André GIESENFELD, Docteur en pharmacie, pour l'aide apportée dans les recherches de comparaison des coûts des différents traitements du syndrome de vomissements cycliques.

À Aude, Léa et Mumu pour la relecture et les (trop) nombreuses corrections orthographiques.

À toutes les équipes que j'ai eu la joie et l'honneur de côtoyer tout au long de mon internat,

Aux équipes médicales et paramédicales du CH. Marie-Madeleine de Forbach, merci de m'avoir guidé avec tant de gentillesse, de patience et de disponibilité dans mes premiers pas en tant qu'interne.

Aux équipes médicales et paramédicales du service de néonatalogie de CHR de Metz pour m'avoir fait l'honneur de me faire approfondir et aimer cette spécialité que j'appréhendais beaucoup jusqu'alors.

À toute l'équipe du Centre de Référence des Maladies Héréditaires du Métabolisme du CHRU de Nancy, pour m'avoir accompagné dans mes premiers pas d'interne du CHRU et dans mes premiers travaux universitaires. Un remerciement tout particulier pour mon Directeur de thèse, Monsieur le Professeur François FEILLET, pour m'avoir accepté dans cette équipe et pour la confiance qu'il m'a témoignée dans l'ensemble des travaux que nous avons réalisés.

Aux équipes médicales et paramédicales du service de médecine infantile de l'hôpital d'enfant de Brabois, ainsi qu'à l'ensemble de mes co-internes pour leur soutien indéfectible dans les moments difficiles.

À l'équipe d'endocrinologie pédiatrique de l'hôpital d'enfant, et tout particulièrement à Monsieur le Professeur Bruno LEHEUP pour avoir accepté d'être mon maître d'apprentissage, pour sa confiance, pour m'avoir fait découvrir cette belle spécialité et pour avoir essayé de me transmettre un peu de sa rigueur professionnelle et de ses méthodes de gestion qui me sont désormais de la plus grande utilité au quotidien. En espérant un jour atteindre son haut niveau de compétence tant sur le plan médical que sur celui de la gestion.

Aux équipes paramédicales et aux secrétaires du service de consultations de l'hôpital d'enfant.

À Corinne, Maryline, Anne, Sophie, Marie-Jo, Agnès, Céline et toutes les autres. Merci pour le travail que vous effectuez – ou avez effectué – chaque jour pour le bien des enfants.

Aux équipes médicales et paramédicales de la Maternité Régionale pour leur incroyable mais surtout exemplaire sens de l'accueil, du compagnonnage et de la pédagogie. Merci de m'avoir redonné confiance et l'envie de continuer ce beau métier qu'est la pédiatrie. J'espère pouvoir un jour encadrer les futures générations de médecins dans un cadre aussi bienveillant que celui que j'ai pu connaître chez eux.

Aux équipes médicales et paramédicales du service de diabétologie, nutrition et maladies métaboliques de l'hôpital d'adulte du CHRU de Nancy, pour avoir accepté d'accueillir un jeune interne de pédiatrie et de l'accompagner dans le monde de la médecine adulte. Merci pour ce stage formateur qui me laissera sans nul doute des souvenirs impérissables.

Aux équipes médicales et paramédicales de l'hôpital de jour de pédiatrie I du CHRU de Strasbourg et tout particulièrement à l'équipe d'endocrinologie pédiatrique pour avoir accepté de m'accueillir en stage hors subdivision. Merci pour toutes les connaissances que vous m'avez transmises et pour l'immense confiance que vous avez sue me témoigner et dont j'espère avoir été digne. En espérant pouvoir un jour travailler à vos côtés et atteindre votre haut niveau de compétence.

À mes co-internes, Lauriane, Sara, Méryl, Hélène, Maud, Cécile, Jérémy, Mathilde, Camille Lucie-Marie et Aurore pour tous les bons moments passés ensemble. Au delà de ma promotion, merci à Karen, bébé Lulu, Emeline, Stéphanie, Perrine, Thomas, Isabelle J., Kaci, Anne, Pauline, Mathieu, Audrey... Et tous ceux que j'oublie pour tous les souvenirs que vous m'avez laissés. Merci enfin aux internes des autres disciplines, Olivier, Emilie, Marie, Lucile R., Rebecca, Johanna, Florian... Certains de nos chemins ne se croiseront probablement plus, mais je n'oublierais jamais ces riches expériences passées à vos côtés ni la nécessité de travailler

main dans la main avec l'ensemble de mes confrères, quelle que soit leur spécialité d'exercice.

Enfin, quelques remerciements sur un ton un peu plus personnel :

À Madame Hélène PAUL, cadre sage-femme, pour sa douceur, sa bienveillance et pour l'amitié qu'elle a su faire naître entre nous.

À Madame le Docteur Audrey CONTET, pour l'aide apportée dans un moment particulièrement difficile.

À Mesdames les docteurs Carole LEGAGNEUR et Stéphanie JELLIMANN pour leur gentillesse, leur disponibilité et leur apprentissage de la diabétologie pédiatrique.

À Madame le Docteur Isabelle HAMON-HASCOËT pour son encadrement en tant que tutrice à la Maternité Régionale. Merci pour votre bienveillance, vos encouragements et les conseils que vous avez su me prodiguer. Merci également à Monsieur le Professeur HASCOËT – Chef du service de réanimation néonatale – pour ses bons conseils et ses grandes compétences pédagogiques. Merci enfin Mesdames/Messieurs les Docteurs Valérie VALDES, Jean-Marc JELLIMANN, Emilie GREZE, Emilie MACIEJEWSKI, Emeline LAURIA, Mathilde QUEDET et tout le reste de l'équipe pour tous ces bons moments passés ensemble.

À Madame le Docteur Lauriane COUTIER pour sa disponibilité et ses grandes compétences qui seront regrettées à l'hôpital d'enfant.

À Madame le Docteur Amélie BRETON, pour la bienveillance dont elle a su faire preuve lorsqu'elle était Chef de Clinique à l'hôpital d'enfant dans le service de médecine infantile.

Enfin, à Madame le Professeur Sylvie ROSSIGNOL et Mesdames les docteurs Sylvie SOSKIN, Marie MANSILLA et Karen BERTHELON pour leur apprentissage, leur disponibilité et leur accueil au sein de l'unité d'endocrinologie strasbourgeoise.

À mes proches,

À ma grand'mère, Mamama, qui me manque aujourd'hui plus que jamais. J'essaye chaque jour d'œuvrer pour que tu sois fière de moi et de mes actions et j'espère être aujourd'hui digne de l'éducation que tu as pu me donner. Merci pour tout ce que tu as fait pour moi, merci d'avoir su me donner les bases qui ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui. J'espère que de là où tu es, désormais tu es fière de moi.

À Nathalie et Stéphane, pour tout. Merci de m'avoir ouvert votre porte lorsque j'étais perdu. Merci de m'avoir plus que fortement encouragé dans mes choix d'orientation à l'époque où je ne désirais même pas passer le baccalauréat. Merci d'avoir été là, de bons conseils et de ne jamais avoir rechigné lorsque j'ai pu avoir besoin de vous. Merci d'avoir été pour moi la famille dont j'avais besoin. Une chose est sûre : sans vous, nous ne serions pas tous ensemble réunis ici et je n'aurais jamais pu ne serait-ce qu'imaginer écrire ces quelques lignes dans un tel manuscrit.

À mes parents et à mes frères, Alexandre et Sébastien, pour avoir accepté sans toujours réussir à comprendre, les sacrifices familiaux qu'imposent des études de médecine. Merci pour avoir accepté mes sautes d'humeur, mes absences et mes déménagements. Pour m'accueillir tous ces dimanches avec les sourires et les rigolades habituelles, comme si nous ne nous étions quittés qu'hier. Merci enfin à mes parents pour la très large autonomie que vous avez toujours eu à cœur de me laisser pour me construire en tant qu'enfant et en tant qu'adulte ainsi que pour faire mes choix mais aussi mes erreurs sans jamais les juger. Sans cette éducation qui m'a permis d'apprendre rapidement l'indépendance ainsi que la satisfaction du travail et de la réussite autonome, je ne serais probablement pas le même aujourd'hui.

À Séverine, ma cousine, pour tous les bons moments passés ensemble, pour m'avoir toujours soutenu et été fière de moi. Merci pour avoir, toi aussi, accepté mes absences et mes nouvelles trop peu nombreuses tout en me recevant de bonne humeur et avec le sourire à chacune de nos retrouvailles.

D'une façon plus générale et parce qu'il serait malheureusement trop long de citer tout le monde, merci aux familles Brezin, Kammerer et assimilés pour l'ensemble de leur œuvre et pour tout ce qu'elles m'apportent depuis tant d'années.

À mes amis et connaissances,

À Caroline, pour l'ensemble de son œuvre et bien plus encore. Pour m'avoir supporté tout au long de mes études. Pour les coups de gueule mais surtout pour les éclats de rires. Pour m'avoir dévergondé et perversi. Pour m'avoir imposé la découverte des sushis. Pour ton soutien, ta force de caractère et tous tes bons conseils qui feront de toi, je n'en doute pas, la plus belle des mamans.

À Benjamin, pour avoir été là à l'une des périodes les plus difficiles de mon existence et pour m'avoir aidé, des mois durant, à me redresser et à reprendre goût à la vie. Merci d'être là encore aujourd'hui et après toutes ces années malgré mon absence totale d'appétence pour l'ordre et le rangement. Merci d'être pour moi bien plus qu'un ami.

À Aude, une amie, une confidente, une collègue, une maman mais surtout une secrétaire si particulière. Merci pour toute cette énergie que tu mets à toujours essayer de montrer ce qu'il y a de positif dans la vie et pour tenter d'extraire en chacun de nous la quintessence de ce qu'il peut avoir de meilleur. Merci pour ta patience et ton écoute à toute épreuve.

À Audrey, le camarade Tran, pour ta candeur et ta gentillesse et pour avoir accepté de m'écouter sur des sujets pour lesquels peu de gens auraient voulu entendre ce que j'avais à dire. Merci pour les desserts, les danses sur le bar (il faudra, à ce sujet, baptiser le nouveau) et pour la joie de vivre que tu renvoies à chaque fois que je te vois.

À Marie et Georges pour m'avoir accueilli dans votre foyer et au sein de votre famille sans même me connaître et sans jamais poser de questions. Merci pour tous ces Noël et toutes ces fêtes de famille qui me réchauffent le cœur à chaque fois que je m'y rends.

À Flore et Marcus, l'Okinawa team originelle et toujours (à peu près) respectueuse des règles fondamentales de la constitution de l'Okinawa. Sachez que malgré la distance, mon amitié pour

vous restera sans faille et que toute entorse à cette assertion me vaudra la sentence de trois n°6 !

Au reste de la bande des copains, la Krutenau team et assimilés : Arnaud, Célia, Cécile, Clément, J.-D., Elsa, Barbie, Geo', Marion, Thomas, Claire, Zack, Ayda, Max, Mariecke, Pierre-Paul, Guillaume, Sabrina, Seif... En espérant n'oublier personne...

À Kévin, pour ton affection sans faille malgré mes absences et mon « goût un peu trop prononcé » pour le travail. Merci d'être entré dans ma vie et tout simplement d'être là – même quand je rentre sans énergie – et d'être une véritable machine à câlin dont je soupçonne qu'elle fonctionne à l'énergie nucléaire.

À Fred, pour avoir supporté la distance, mes moments de désinvolture, ma bulle et pour être encore là malgré tout aujourd'hui. Je te souhaite le meilleur avec Anthony.

À Luca, pour avoir été cet ami qui, alors que je n'étais qu'un enfant, m'a montré qu'il était possible de se confier et d'avoir confiance en quelqu'un. Même si nos chemins se sont séparés aujourd'hui, sache que je n'oublierais jamais tous ces bons moments passés à tes côtés ainsi qu'à ceux de Fiona et Sarah.

À Sébastien Coudert, pour toute ton action au service des étudiants et pour avoir été pour moi une source d'inspiration tant associative que professionnelle.

À Damien qui, même s'il ne le sait pas et ne s'en souvient probablement pas non plus, m'a donné l'envie d'entrer en Faculté de médecine alors que je m'étouffais dans un restaurant de tapas il y a de cela plus de dix ans maintenant. Encore quelqu'un sans qui je ne serais probablement pas ici aujourd'hui.

À mes associations,

À l'AAEMS, sans qui mes études n'auraient certainement pas eu la même saveur. Merci à cette association unique en France pour m'avoir formé et m'avoir permis de réaliser une multitude de projets, de représenter officiellement les étudiants en médecine de Strasbourg à tous les niveaux, de créer de toute pièce deux cafétérias et les emplois qui vont avec, d'être manager, gestionnaire, conseil, confident... et tout simplement d'œuvrer au quotidien pour le bien des étudiants en médecine strasbourgeois. Merci d'avoir été mon foyer pendant toutes ces années et notamment pendant les coups durs. Merci pour la formation globale que tu m'as apporté et pour toutes ces leçons de vie qui me serviront dans ma carrière de médecin bien au delà du cadre associatif et sans lesquelles je ne serais pas le même aujourd'hui. Tu m'as fait et vu grandir et j'espère avoir contribué dignement à te faire grandir en retour. (PS. : Merci également pour l'impression de cette thèse :-))

À la grande AFGES, créatrice du plus ancien Restaurant Universitaire de France, source d'inspiration sans laquelle les amicales strasbourgeoises, y compris l'AAEMS, ne seraient pas les mêmes aujourd'hui. Merci pour toutes les personnes de tous horizons que tu m'as permises de rencontrer et sans lesquelles mon tissu amical n'aurait ni la richesse ni la diversité que je lui connais aujourd'hui. Merci pour tes riches et nombreux enseignements, pour les repas inter associatifs et pour tout ce que tu fais pour les étudiants strasbourgeois. Merci à tous les bénévoles engagés et volontaires qui font vivre cette fédération quasi centenaire et dont l'action désintéressée sera toujours plus grande et plus belle que celles d'une administration jalouse, incompétente, cynique et tyrannique.

Au Restaurant Universitaire de l'AFGES, « La Gallia », pour les rencontres que tu as permises, pour les repas inter associatifs et pour ton action auprès de la jeunesse strasbourgeoise. Nul doute que tu parviendras à t'extirper des griffes de l'envahisseur et que tu finiras par retrouver

ton propriétaire légitime : l'AFGES.

À l'ANEMF, la FAGE, l'APIHNS/AMIN et à l'ISNI, même si mon passage et mon action y auront été plus brefs.

SERMENT

« **A**u moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

SOMMAIRE

PREAMBULE	- 27 -
PARTIE I : LE SYNDROME DE VOMISSEMENTS CYCLIQUES	- 30 -
1. Introduction	- 30 -
2. Épidémiologie	- 30 -
3. Syndromes épisodiques associés aux migraines	- 30 -
4. Physiopathologie	- 32 -
4.1. Équivalent migraineux.....	- 32 -
4.2. Anomalies mitochondriales.....	- 33 -
4.3. Hypothèse neuroendocrinienne.....	- 33 -
4.4. Anomalies des canaux ioniques.....	- 34 -
4.5. Anomalie de la motilité intestinale.....	- 34 -
4.6. Origine allergique.....	- 34 -
5. Clinique	- 35 -
5.1. Critères diagnostics.....	- 35 -
5.2. Déroulement de la crise.....	- 35 -
5.3. Évolution sur le long terme.....	- 36 -
5.4. Facteurs déclenchants.....	- 37 -
6. Diagnostics différentiels et bilans à réaliser	- 37 -
6.1. Chez l'enfant âgé de moins de 2 ans.....	- 39 -
6.2. Chez tous les enfants.....	- 39 -
6.2.1. Vomissements bilieux, douleur abdominale aiguë, hématomèse.....	- 40 -
6.2.2. Crises provoquées par une affection intercurrente, un jeûne prolongé ou un apport protéique important.....	- 40 -
6.2.3. Anomalies de l'examen neurologique.....	- 41 -
7. Traitement	- 41 -
7.1. Traitement de la crise.....	- 41 -
7.2. Traitement de fond.....	- 43 -
7.2.1. Mesures hygiéno-diététiques et éviction des facteurs déclenchants.....	- 43 -
7.2.2. Traitement médicamenteux.....	- 43 -
7.3. Effets indésirables des traitements.....	- 46 -
7.3.1. Effets indésirables du CoEnzyme Q10.....	- 46 -
7.3.2. Comparaison CoEnzyme Q10 vs. traitements de référence.....	- 47 -
7.3.3. Interactions et précautions d'emplois.....	- 48 -
8. Annexes	- 49 -
PARTIE Ibis : COENZYME Q10, CHAÎNE RESPIRATOIRE ET SVC	- 54 -
1. CoEnzyme Q10 et hypothèses physiopathologiques	- 54 -
1.1. Présentation de la molécule.....	- 54 -
1.2. La mitochondrie.....	- 55 -
1.2.1. Structure de la mitochondrie.....	- 55 -
1.2.2. Focus sur la chaîne respiratoire mitochondriale.....	- 58 -
1.3. Lien chaîne respiratoire mitochondriale – migraine.....	- 61 -

2. Indications, posologie et précautions d'emploi du CoEnzyme Q10	- 63 -
2.1. Formes galéniques et posologie	- 63 -
2.2. Indications du CoEnzyme Q10	- 63 -
2.2.1. Déficit en Co Enzyme Q10 et dysfonction mitochondriale	- 63 -
2.2.2. Migraines	- 63 -
2.2.3. Syndrome de vomissements cycliques.....	- 64 -
2.2.4. Autres indications potentielles.....	- 64 -
2.3. Posologie, contre indications et précautions d'emplois	- 65 -
3. Conclusion	- 66 -
PARTIE II : ARTICLE.....	- 67 -
1. Introduction.....	- 67 -
2. Méthode	- 69 -
3. Résultats.....	- 71 -
4. Discussion	- 78 -
PARTIE III : PERSPECTIVES & CONCLUSIONS	- 83 -
1. Vers une extension de l'usage du CoEnzyme Q10 dans la migraine et les syndromes apparentés ?	- 83 -
1.1. Dans le SVC ?.....	- 83 -
1.2. Dans la migraine ?	- 83 -
1.3. Et les autres symptômes épisodiques associés aux migraines ?	- 84 -
2. Coût.....	- 85 -
3. Information des médecins et des familles	- 87 -
4. Conclusion finale.....	- 88 -
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	- 89 -
ANNEXES	- 101 -
1. Le syndrome de vomissements cycliques de l'enfant – Mise au point publiée aux Archives de Pédiatrie.....	- 101 -
2. Efficacy of CoEnzyme Q10 in a cohort of 10 children with cyclic vomiting syndrome - Soumission à la revue Plos One	- 109 -
3. Autorisation d'imprimatur	- 133 -

PREAMBULE

Le syndrome de vomissements cycliques (SVC) se caractérise par des crises de vomissements survenant à intervalles réguliers et pouvant durer plusieurs jours. Bien que l'origine migraineuse de ce syndrome fasse désormais consensus parmi les spécialistes, sa physiopathologie exacte demeure inconnue. *Boles et al.* ont publié la présence de deux variants de l'ADN mitochondrial similaires à ceux retrouvés dans les syndromes migraineux, et ont montré une efficacité de certains cofacteurs mitochondriaux (CoEnzyme Q10 et L-carnitine) utilisés en association avec l'Amitriptyline dans le traitement de fond de cette maladie.

Lorsque la première patiente atteinte de cette pathologie a été adressée au Centre de Référence des Maladies Héréditaires du Métabolisme du CHRU de Nancy, étant donné les travaux de *Boles et al.* qui suggéraient une origine métabolique du SVC en lien avec une anomalie de la chaîne respiratoire mitochondriale, et afin de limiter les effets secondaires non négligeables des traitements classiques du SVC, il a été décidé l'utilisation de cofacteurs mitochondriaux (CoEnzyme Q10, L-carnitine et vitamine B1). Ces traitements ont entraîné une quasi disparition des crises et un regain pondéral notable (+1,29DS pour le poids, et +0,9DS pour l'IMC) en une année seulement chez une patiente auparavant dénutrie. L'arrêt de la vitamine B1 au bout d'un an avec maintien des deux autres traitements n'a pas entraîné de récurrence des crises de SVC.

Fort de ce constat et afin de limiter le nombre de traitement et de garantir la compliance thérapeutique, il a été décidé d'utiliser le CoEnzyme Q10 en monothérapie chez trois patients porteurs de SVC qui se sont par la suite présentés au Centre. L'efficacité a été tout aussi remarquable, avec une disparition totale des symptômes chez certains patients.

C'est dans ce contexte de découverte de l'efficacité d'une molécule habituellement utilisée dans les déficits de la chaîne respiratoire que j'ai commencé à m'intéresser au SVC et à son traitement par le CoEnzyme Q10. J'ai ainsi pu débuter un travail de mémoire qui deviendra finalement, quelque mois plus tard, un travail de thèse sur ce sujet.

La première partie du travail a été pour moi la réalisation d'une large revue de la littérature. Ceci a permis la publication, en 2017, d'une mise au point sur le SVC dans les Archives de Pédiatrie. Le temps passé à la réalisation de cette revue, a été mis à profit pour informer un certain nombre de médecins sur l'existence de ce syndrome. Cette information à destination des médecins, ainsi que le bouche à oreille, a permis à plusieurs enfants de nous être adressés et de bénéficier de ce traitement qui a été efficace pour la plupart d'entre eux. Jusque-là, ces enfants erraient souvent de praticiens en praticiens et étaient souvent traités pour des gastroentérites à répétition ou étaient adressés au psychologue voire au pédopsychiatre.

Ce recrutement a permis au Centre de disposer d'une cohorte de patients porteurs de SVC et d'affiner ainsi son expertise sur cette pathologie. Ceci a également permis de réaliser une étude plus précise sur l'efficacité du CoEnzyme Q10 dans le traitement de fond SVC et sur le mécanisme physiopathologique qui pourrait expliquer cette efficacité. C'est de cette étude, qui a été soumise pour publication à la revue *Plos One*, dont il sera principalement question dans le présent manuscrit.

Seront ainsi successivement présentés dans ce travail la mise au point sur le SVC et ses traitements actuellement recommandés, un rappel sur le fonctionnement de la chaîne respiratoire mitochondriale, son rôle dans la migraine et les équivalents migraineux dont le SVC fait partie et sur le rôle du CoEnzyme Q10 dans la physiopathologie de ces entités. Seront

ensuite présentés les résultats de notre étude sur l'efficacité du CoEnzyme Q10 dans une cohorte de 10 patients porteurs de SVC et suivis au Centre de Référence des Maladies Héritaires du Métabolisme du CHRU de Nancy. Enfin, nous concluons en développant quelques idées prospectives qui peuvent être tirées de ces premiers résultats.

PARTIE I : LE SYNDROME DE VOMISSEMENTS CYCLIQUES

1. Introduction

Décrit pour la première fois en 1806 (1-2), le syndrome de vomissements cycliques (SVC) est une affection mal connue et probablement sous-diagnostiquée appartenant à l'entité nosologique plus large des syndromes épisodiques associés aux migraines (3) qui se manifestent par des crises de vomissements, survenant à intervalles souvent très réguliers et séparées par des périodes où l'enfant est totalement asymptomatique.

2. Épidémiologie

L'incidence annuelle est de 3 nouveaux cas pour 100 000 enfants. La prévalence du SVC est estimée, selon les études, entre 0,04 et 1,9 % (1). Le SVC a été décrit dans toutes les ethnies mais survient plus fréquemment dans la population caucasienne (2). Les filles sont plus souvent touchées que les garçons (60/40). Ce syndrome, parfois très invalidant, se développe le plus souvent chez des enfants d'âge scolaire, mais peut aussi toucher le nourrisson comme le jeune adulte. Le SVC peut affecter de 5 à 15 % du temps de vie d'un enfant, occasionne en moyenne 24 jours d'absence à l'école par an et son coût de santé annuel moyen a été estimé à 17 035 \$ (4).

3. Syndromes épisodiques associés aux migraines

L'expression « désordre périodique de l'enfance » a été employée pour la première fois en 1933 (1). Elle désignait des accès récurrents et inexplicables de fièvre, céphalées, vomissements et douleurs abdominales. Des études ont par la suite montré que les syndromes périodiques de

l'enfance constituaient des équivalents migraineux (5-6). L'International Classification of Headache Disorders (ICHD) dans sa dernière version ICHD-IIIbêta (3) publiée en 2013 substitue désormais l'expression « syndromes périodiques de l'enfance » par « syndromes épisodiques associés aux migraines » laissant sous-entendre qu'il ne s'agit pas d'une spécificité exclusivement pédiatrique.

Les points communs entre la migraine et ces syndromes sont nombreux. Les symptômes rencontrés dans le cadre des syndromes périodiques sont très fréquents dans les accès typiques de migraine. De façon symétrique, les céphalées sont fréquemment associées aux syndromes périodiques. Les antécédents familiaux de migraine, particulièrement maternels, sont fréquents chez les patients atteints d'un syndrome périodique (7). Enfin, la transformation d'un syndrome périodique de l'enfant en un authentique syndrome migraineux chez l'adulte concernerait environ les trois quarts des patients. Les deux entités ont également en commun leurs facteurs déclenchants et leurs traitements.

À ce jour, les syndromes périodiques de l'enfance regroupent quatre syndromes (1,3) :

- Et le SVC qui se caractérise par des crises de vomissements, survenant à intervalles souvent très réguliers, et séparées par des périodes où l'enfant est totalement asymptomatique.
- Le torticolis paroxystique bénin qui est une dyskinésie paroxystique rarissime se caractérisant par des accès récurrents et stéréotypés de torticolis associés ou non à des vomissements ou à une ataxie ;
- Le vertige paroxystique bénin qui se caractérise par des accès de vertiges d'apparition brutale associé à un sentiment de peur et d'anxiété et à une ataxie franche ;

- La migraine abdominale qui se caractérise par des douleurs abdominales invalidantes d'apparition brutale associées à une anorexie, une pâleur, des nausées ou des vomissements ;

Certains développements récents suggèrent que les coliques du nourrisson pourraient également appartenir à cette entité (8-9). L'ICHD-IIIbêta fait d'ailleurs apparaître dans son appendice les coliques du nourrisson comme pouvant faire partie des syndromes épisodiques associés aux migraines(3), aux côtés de l'hémiplégie alternante de l'enfance ou de la migraine vestibulaire.

4. Physiopathologie

Plusieurs hypothèses étiologiques sont évoquées et il est probable que tous les SVC ne soient pas liés à une même origine physiopathologique mais soient plutôt d'origine multifactorielle.

4.1. Équivalent migraineux

Il semble exister un lien important entre SVC et migraine (5,8). Ce lien est basé sur une symptomatologie commune, une association significative des deux troubles chez certains individus ou dans leurs familles ainsi que sur l'efficacité relative des traitements antimigraineux dans le SVC. Les études sur le SVC ont montré l'existence d'un terrain migraineux familial d'hérédité maternelle dans 39 à 81 % des cas selon les séries (7). L'hypothèse d'une dysfonction du métabolisme énergétique mitochondrial, déjà largement discutée dans la migraine, pourrait faire le lien entre ces deux affections (10).

4.2. Anomalies mitochondriales

Dans la migraine, des anomalies de signal en RM-spectroscopie (phosphore) seraient en faveur d'une réduction de la disponibilité énergétique en rapport avec des anomalies mitochondriales (11). De plus, des variants de l'ADN mitochondrial ont été mis en évidence dans les migraines (12) comme dans le SVC (13). Les données actuelles ne permettent cependant pas de déterminer si ces anomalies sont à l'origine du SVC ou si elles sont la conséquence d'une autre pathologie sous-jacente qui serait elle-même à l'origine des vomissements (2).

4.3. Hypothèse neuroendocrinienne

La *corticotropin releasing hormone* (CRH) produite au niveau de l'hypothalamus stimule la sécrétion d'adrénocorticotropine (ACTH) par l'hypophyse permettant ainsi une activation de l'axe adrénocorticotrope en réponse au stress. La CRH a, par ailleurs, un effet activateur sur le locus ceruleus et sur les motoneurones inhibiteurs du noyau moteur dorsal du nerf vague avec pour corolaire une augmentation du tonus adrénergique et une inhibition de la motricité gastrique aboutissant à l'apparition des nausées et de vomissements (2). Le rythme circadien de l'axe corticotrope expliquerait la prédominance matinale des crises. La réponse corticotrope en situation de stress expliquerait que celui-ci soit un facteur déclenchant des crises. Cette hypothèse n'est cependant que faiblement reprise dans la littérature et repose sur de rares expérimentations animales (14), sur des déductions empiriques (15) et n'est étayée que par quelques rapports de cas sporadiques. Une étude a retrouvé des taux d'ACTH et d'hormone antidiurétique (ADH) élevés durant des crises de vomissements cycliques (16), mais ces hormones s'élevant naturellement en situation de stress, il est difficile de savoir si cette élévation est la cause ou la conséquence de la crise.

4.4. Anomalies des canaux ioniques

Certains auteurs suggèrent que le SVC serait lié à une anomalie portant sur les canaux calciques. Cela expliquerait que la flunarizine qui possède une activité antagoniste calcique sélective soit efficace dans 57 % des cas sur le SVC (17). Certains cas de torticolis paroxystique bénin sont, par ailleurs, associés à une mutation du gène *CACNA1A* (18) codant pour la principale sous-unité du pore alpha-1 qui est le principal canal calcique voltage-dépendant. Il est possible que des variants génétiques de ces canaux ioniques (19) participent à la genèse de certains SVC.

4.5. Anomalie de la motilité intestinale

Certaines études ont montré qu'il pouvait exister des troubles de la motilité intestinale durant la phase asymptomatique chez les patients atteints d'un SVC (20). L'utilisation de l'érythromycine comme prokinétique semble d'ailleurs avoir un effet bénéfique sur le nombre de vomissements lors des crises (21). Il est intéressant de noter que des anomalies de la motilité intestinale sont également décrites dans certaines pathologies mitochondriales (22).

4.6. Origine allergique

Une étude a tenté de faire un lien entre SVC et allergie alimentaire (23). L'effectif de cette étude était cependant extrêmement faible et cette hypothèse n'a pas été reprise dans la littérature par la suite.

5. Clinique

5.1. Critères diagnostics

Plusieurs définitions du SVC existent (3,24). Bien que légèrement différentes dans leur forme, elles reprennent toutes globalement les mêmes items. Le SVC est un diagnostic fondé sur un faisceau d'arguments cliniques. Toutes les définitions insistent sur le fait que les vomissements ne peuvent pas être attribués à un autre trouble, ce qui implique que le SVC doit rester un diagnostic d'élimination. La définition la plus récente est issue de la Classification de Rome IV (25) (TABLEAU 1).

TABLEAU 1 – Critères diagnostics du SVC selon la Classification de Rome IV

Crises de vomissements répondant à tous les critères suivants :

1. Au moins 2 épisodes durant les 6 derniers mois de nausées intenses et continues associées à des vomissements paroxystiques durant de quelques heures à quelques jours
2. Les épisodes sont stéréotypés chez chaque patient
3. Les épisodes sont séparés de quelques semaines à quelques mois avec un retour à l'état de santé initial entre les épisodes
4. Après une évaluation médicale adaptée, les symptômes ne peuvent être attribués à un autre trouble

5.2. Déroulement de la crise

L'évolution d'un SVC est stéréotypée chez un même enfant et constitue un cycle qui se divise entre une période inter critique et une période de crise qui se décompose elle-même en trois phases (24) :

- La phase prodromale débute par une sensation de malaise mal définie accompagnée d'une douleur abdominale débutante, d'une léthargie ou d'une apathie, et se poursuit par des signes neurovégétatifs (nausées, pâleur, hypotonie, hypersalivation) avec ou sans photo-phonophobies. Classiquement, l'enfant est encore capable de prendre un traitement par voie orale à cette phase ;
- La phase émétique avec des vomissements intenses, nombreux, devenant souvent bilieux et associés à divers signes neurovégétatifs (nausées irréprouvables, anorexie, hypersalivation, douleurs abdominales, céphalées, pâleur cutanée, photo-phonophobie, hypersudation, tachycardie, hypertension artérielle ou fébricule). L'enfant est alors apathique, irritable, recherche le calme et l'isolement et présente une incapacité totale à effectuer les actions courantes la vie quotidienne. Cette phase peut être prolongée et entretenue par une cétose de jeûne contre laquelle l'utilisation de soluté glucosé par voie intra veineuse peut être nécessaire ;
- La phase de récupération où la sensation de nausée diminue jusqu'à disparaître avec retour à l'état de santé initial. Cette phase débute classiquement par l'endormissement de l'enfant, celui-ci retrouvant un appétit et des apports alimentaires normaux au décours de la crise.

5.3. Évolution sur le long terme

Comme son nom l'indique, le SVC évolue sur un mode cyclique dont le rythme peut être incroyablement constant, laissant supposer un probable mécanisme chronobiologique non encore élucidé de ce syndrome. Certains parents connaissent parfaitement le « cycle » de leur enfant et sont en mesure de prédire avec une précision déroutante les dates de survenue des crises de vomissements. L'âge médian de disparition des crises est de 10 ans sachant que 75 %

des cas évoluent vers un authentique syndrome migraineux (26). Plus rarement, le SVC peut persister à l'âge adulte (1). Dans une minorité des cas, le syndrome peut totalement disparaître.

5.4. Facteurs déclenchants

Le rythme des cycles peut néanmoins être accéléré par des facteurs déclenchants (2). Il peut s'agir de stress psychologiques positifs (début des vacances, période de grande excitation) ou négatifs, physiques ou infectieux. Parmi les autres facteurs déclenchants, on retrouve des aliments et des facteurs diététiques déclenchants, l'épuisement physique, le manque de sommeil, le mal des transports et la période menstruelle (24).

6. Diagnostics différentiels et bilans à réaliser

Le SVC est un diagnostic d'élimination. Les examens à visée étiologique doivent permettre au praticien de différencier un SVC idiopathique authentique des autres diagnostics différentiels potentiellement graves mais également traitables de ce syndrome (1-2,24) (**TABLEAU 2**). Ils doivent être indiqués en fonction de l'histoire de chaque enfant et du contexte dans lequel est survenu le SVC. Une fois réalisés, et négatifs, ils ne devront pas être répétés. Certains spécialistes rompus à la prise en charge du SVC sont en mesure de traiter sans effectuer de bilan étiologique exhaustif. Pour les autres, des examens sont recommandés et un diagnostic différentiel doit toujours être éliminé.

La conduite à tenir devant une symptomatologie de SVC est par ailleurs détaillée ci-après et résumée dans la **FIGURE 1**.

TABLEAU 2 – Diagnostics différentiels du SVC

Troubles gastro-intestinaux	Occlusion intestinale, atteintes inflammatoires, atteintes hépatobiliaires, reflux gastro-œsophagien, erreurs diététiques
Infectieux	Parasitose digestive
Origine allergique	Allergie aux protéines de lait de vache, autres allergies alimentaires, maladie cœliaque, syndrome d'entérocolite induite par les protéines alimentaires
Troubles endocrines	Décompensation d'une insuffisance surrénale chronique, phéochromocytome
Intoxications	Saturnisme, syndrome d'hyperémèse cannabinoïde, effet secondaire pharmacologique
Troubles métaboliques	Déficit du cycle de l'urée, aminoacidopathie, mitochondriopathie, hypercalcémie, déficit de la bêta-oxydation des acides gras, fructosémie, galactosémie, porphyrie
Spectre migraineux	Migraine, migraine abdominale
Troubles neurologiques	Epilepsie, hypertension intracrânienne, dysautonomie familiale, maltraitance (syndrome de Silverman, enfant secoué)
Origine psychogène ou psychiatrique	Troubles psychotiques, troubles conversifs, anorexie mentale, syndrome de Münchhausen éventuellement par procuration

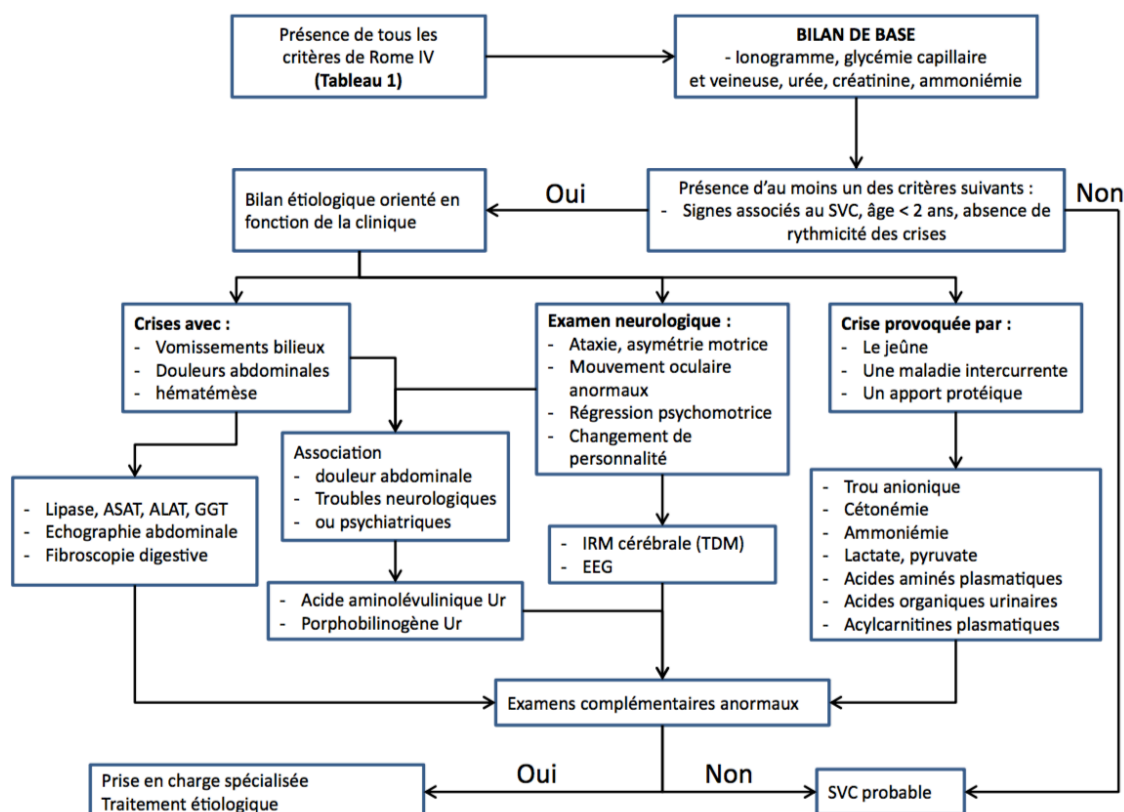


Figure 1 - Arbre décisionnel des examens complémentaires à réaliser dans le SVC (IRM : imagerie par résonance magnétique ; EEG : électroencéphalogramme ; TDM : tomodensitométrie ; ALAT : alanine aminotransférase ; ASAT : aspartate aminotransférase ; GGT : gamma glutamyl-transpeptidase ; Ur : urinaire).

6.1. Chez l'enfant âgé de moins de 2 ans

Le SVC doit, encore plus que chez les autres enfants, rester un diagnostic d'élimination, les pathologies chirurgicales et métaboliques étant fréquentes à cet âge. Dans le cas de ces pathologies :

- Il n'existe pas de rythme clairement défini dans la survenue des crises ;
- Il existe des signes ou symptômes associés aux crises de vomissements ;
- Il n'y a pas d'amélioration clinique après deux mois d'un traitement de fond bien conduit.

6.2. Chez tous les enfants

Tout enfant suspect de SVC doit bénéficier au moment d'une crise d'un bilan sanguin de base comprenant ionogramme (Na^+ , K^+ , Cl^- , HCO_3^-), glycémie capillaire et veineuse, urée et créatinine et ammoniémie. Si le patient présente une hyponatrémie ou une hypoglycémie, alors une pathologie surrénalienne ou un trouble de la bêta oxydation des acides gras devront être éliminés. Une hyperammoniémie isolée devra faire rechercher un trouble du cycle de l'urée. Si ces examens sont normaux et en l'absence d'autres éléments cliniques d'orientation un traitement symptomatique du SVC pourra alors être proposé au patient.

En cas d'échec de ce traitement ou si d'autres signes sont associés aux vomissements, il convient de poursuivre le bilan étiologique. Les autres examens complémentaires sont alors orientés en fonction des signes et symptômes associés aux crises de SVC.

6.2.1. Vomissements bilieux, douleur abdominale aiguë, hématomèse

Bien que ces signes soient fréquents chez les enfants, y compris ceux présentant un SVC typique, ils doivent impérativement faire éliminer des pathologies médicales et chirurgicales potentiellement graves. Les examens recommandés sont les suivants : dosage de la lipase, des transaminases et des gamma-GT (gamma glutamyl-transpeptidase) ; échographie abdomino-pelvienne ou scanner abdomino-pelvien.

L'hématomèse peut parfois survenir lors d'une crise de SVC mais est alors d'abondance faible à modérée. Une hématomèse importante ou une symptomatologie chronique entre les crises doit faire supposer une pathologie sous-jacente. Une fibroscopie œsogastroduodénale doit alors être discutée.

La porphyrie aiguë intermittente peut mimer une crise de vomissements cycliques. Elle est cependant rare et accompagnée par des troubles neurologiques ou psychiques. Le diagnostic est fait par le dosage urinaire de l'acide delta aminolévulinique et du porphobilinogène.

6.2.2. Crises provoquées par une affection intercurrente, un jeûne prolongé ou un apport protéique important

Certaines maladies métaboliques peuvent provoquer des vomissements qui suivent généralement un apport protéique important ou une phase de catabolisme induite par une affection aiguë ou un jeûne. Bien que les déficits enzymatiques sévères soient généralement découverts en période néonatale, les déficits partiels peuvent être découverts chez les enfants plus grands. Aussi, les crises de vomissements déclenchées par une affection intercurrente, le jeûne ou une charge protéique doivent faire réaliser un bilan métabolique, idéalement en

période de crise. Si ce bilan est anormal, il est préférable d'adresser rapidement le patient à un spécialiste des maladies héréditaires du métabolisme.

6.2.3. Anomalies de l'examen neurologique

La présence de signes neurologiques focaux ou progressifs tels que l'apparition d'une ataxie, de mouvements oculaires anormaux, d'une asymétrie motrice, d'un trouble de la marche, d'une stagnation ou d'une régression psychomotrice, ou d'un changement de personnalité doit faire rechercher une hypertension intracrânienne, une maladie métabolique ou une forme d'épilepsie partielle. Il faut alors réaliser un électroencéphalogramme et une imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale (ou, à défaut, un scanner).

7. Traitement

La prise en charge est personnalisée et est fonction de la phase du SVC dans laquelle l'enfant se trouve. Elle se compose de mesures hygiéno-diététiques et de traitements médicamenteux (1-2,24).

7.1. Traitement de la crise

À la phase prodromale ou à la phase émétique précoce, un traitement à base de triptans, sétrons, aprépitant ou de neuroleptiques hypnotiques instauré de façon aussi précoce que possible peut arrêter la crise. Les médicaments utilisables et leurs posologies sont résumés dans le **TABLEAU 3**.

À la phase émétique, lorsque les vomissements deviennent incoercibles, alors un traitement symptomatique comprenant les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les antiacides, les

inhibiteurs de la pompe à protons ou les inhibiteurs de l'enzyme de conversion peut être instauré en fonction de la symptomatologie. Il faut également prévenir et traiter la déshydratation et les troubles hydroélectrolytiques par l'administration intra veineuse de solutés adaptés. Les solutés glucosés (5 %, voire 10 %) sont à mettre en place de façon systématique afin de casser la cétose de jeûne qui entretient les vomissements.

TABLEAUX 3 – Options thérapeutiques dans le traitement aigu d'une crise de SVC

	Molécule	Posologie [voie d'administration]	Précautions d'emploi et effets indésirables
Prise en charge ambulatoire	Sumatriptan IMIGRANE®	10 à 20mg en une seule prise par 24h [PN]	Âge > 12 ans ; vertige, somnolence, paresthésie, nausées, vomissements, sensation de lourdeur ou d'oppression
	Ondansétron ZOPHREN®	0,15mg/kg toutes les 4 à 6h. (max. 8mg/dose ; max. 32mg/jour) [PO] 1 suppo./12h si P>50kg [IR]	Cytolyse hépatique, céphalée
	Aprépitant EMEND®	Jour 1 : 125mg (si P>20kg) ; 80mg (si P<20kg) Jour 2 et 3 : 80mg (si P>15kg) ; 40mg (si P<15kg) [PO]	Céphalée, hoquet, cytolysse hépatique
Prise en charge hospitalière	Ondansétron ZOPHREN®	0,15 à 0,4mg/kg toutes les 4 à 6h (max 20mg/dose ; max 32mg/jour) [IV]	Cytolyse hépatique, Céphalée
	Granisétron KYTRIL®	10 à 40µg/kg/dose espacée d'au moins 10 min. (max 3mg/dose ; max. 9mg/jour) [IV]	Cytolyse hépatique, Céphalée
	Chlorpromazine LARGACTIL®	0,5 à 1mg/kg/6h [IV] (<i>Etudié uniquement en association à la Diphénidramine IV qui n'est pas disponible en France</i>)	Réaction anxieuse, somnolence, syndrome extrapyramidal, convulsion, allongement du QT

Légende : PN : Pernal ; PO : Per os ; IR : Intrarectal ; IV : Intraveineux

7.2. Traitement de fond

Entre les crises, un traitement de fond peut être envisagé si les épisodes gênent de façon significative la vie quotidienne de l'enfant et de sa famille (fréquence et sévérité des crises, nécessité d'hospitalisations itératives, retentissement nutritionnel, absentéisme scolaire, absentéisme professionnel pour les parents...).

7.2.1. Mesures hygiéno-diététiques et éviction des facteurs déclenchants

Pendant la période intercritique où l'enfant est asymptomatique, de simples changements de modes de vie peuvent entraîner une amélioration de la symptomatologie tant sur le plan de la fréquence que de la sévérité des crises. Ces changements se caractérisent par l'éviction du stress, du manque de sommeil, du jeûne et des aliments déclenchants éventuels. Des thérapies cognitives et comportementales de réassurance peuvent également être proposées. Le diagnostic positif de SVC peut à lui seul améliorer la situation en faisant comprendre au patient qu'il est victime d'une pathologie somatique bien réelle et non pas d'un trouble psychiatrique.

7.2.2. Traitement médicamenteux

Si, malgré les mesures hygiéno-diététiques, les épisodes surviennent fréquemment et sont assez sévères pour occasionner des hospitalisations répétées et un absentéisme scolaire, alors un traitement pharmacologique prophylactique de fond est recommandé (**TABLEAU 4**). La plupart des thérapeutiques médicamenteuses sont prescrites hors Autorisation de Mise sur le

Marché (AMM) et ont des effets secondaires non négligeables, ce qui implique que leur prescription doit être réalisée par un spécialiste rompu à la prise en charge des SVC.

- En 1^{re} intention, la cyproheptadine (antihistaminique H1) si l'enfant a 5 ans ou moins et l'amitriptyline (antidépresseur tricyclique) chez l'enfant de plus de 5 ans.
- En 2^e intention, le propranolol (bêta-bloquant) ou le pizotifène (antidépresseur tricyclique) quel que soit l'âge de l'enfant.
- En 3^e intention :
 - Association de deux traitements cités précédemment avec augmentation du risque d'effets secondaires potentiels ; en privilégiant tout particulièrement l'association de l'amitriptyline avec un autre traitement ;
 - Les autres anticonvulsivants comme le phénobarbital, le valproate de sodium ou la gabapentine sont également proposés ;
 - le zonisamide et le lévétiracétam (27) semblent efficaces mais n'ont été étudiés que chez l'adulte.

Ces traitements ont néanmoins un grand nombre d'effets secondaires et certains nécessitent une vérification des taux sanguins. Dans l'idéal, le recours à des spécialistes rompus à l'usage de ces thérapeutiques est conseillé.

- En 4^e intention, le topiramate est proposé bien que seule son action contre la migraine classique a pour l'instant été démontrée. La L-carnitine ou le CoEnzyme Q10 en association avec un des autres traitements précédemment cités ont aussi été proposés (28). Les antagonistes du récepteur de la neurokinine-1 (aprépitant) efficace en aiguë aurait également une efficacité dans le cadre d'un traitement prophylactique (29).

TABLEAU 4 – Options thérapeutiques dans le traitement de fond du SVC

	Molécule	Posologie	Précautions d'emploi
1 ^{ère} intention	Cyproheptadine	0,25 à 0,5mg/kg/jour en deux à trois prises	Âge < 5 ans
	PERIACTINE®		Action sédatrice, effet orexigène
	Amitriptyline	Début à 0,25 à 0,5mg/kg/jour en 2 à 3 prises. Augmentation progressive par palier jusque 1 à 1,5mg/kg/jour	Âge > 5 ans
	LAROXYL®		Allongement du QT, effet sédatif, constipation, modification du comportement
2 ^{ème} intention	Pizotifène	0,5 à 1mg le soir	Idem que l'amitriptyline mais peut être utilisé chez l'enfant de moins de 5 ans
	SANMIGRAN®		
	Propranolol	0,25 à 1mg/kg/jour en deux à trois prises par jour	Bradycardie, réduction de la tolérance. Contre-indiqué en cas d'asthme
	AVLOCARDYL®, SYPROL®		
Association de traitements de 1^{ère} ou 2^{ème} intention en privilégiant l'amitriptyline			
3 ^{ème} intention	Phénobarbital	2mg/kg le soir	Effets sédatifs et cognitifs majeurs
	GARDENAL®, KANEURON®		
	Acide valproïque	15 à 25mg/kg en deux prises	Risque métabolique
	DEPAKINE®, MICROPAKINE®		
Gabentine	15 à 30mg/kg/jour		
NEURONTIN®			
4 ^{ème} intention	L-carnitine	50 à 100mg/kg/jour en deux à trois prises	Recommandé uniquement en association
	LEVOCARNIL®		
	CoEnzyme Q10	5 à 10mg/kg/jour en deux à trois prises	Recommandé uniquement en association
	UBITEN®		
Topiramate	3 à 8mg/kg/jour en deux prises		
EPITOMAX®			

7.3. Effets indésirables des traitements

7.3.1. Effets indésirables du CoEnzyme Q10

D'une façon générale, les effets indésirables du CoEnzyme Q10 (CoQ10) sont rares et aucune toxicité sévère du CoQ10 n'a été rapportée dans la littérature (30-31) (**TABLEAU 5**). L'effet le plus fréquent est les troubles gastro intestinaux modérés (1,3%) ; le plus souvent à type de nausée, de pyrosis ou douleur épigastrique. Les autres effets sont beaucoup plus rares et sont représentés par un rash cutanée (0,1%) et une irritabilité (0,1%). Des problèmes de vertige (0,04%) et de photophobie (0,04%) ont été rapportés par de rares patients, mais ces effets n'ont finalement pas été attribués au traitement. D'autres effets secondaires ne sont rapportés que dans de rares études portant sur des effectifs réduits : insomnie modérée, asthénie, céphalée, élévation modérée des transaminases sans réelle toxicité hépatique et céphalée (30,32-34).

Des cas de perturbation de l'INR chez des patients traités par CoQ10 et inhibiteur de la vitamine K ont pu être rapportés (35), mais ce risque a été infirmé dans un essai randomisé contre placebo (36). De la même façon, le risque d'hypoglycémie chez le patient traité par insuline qui a pu être suspecté dans certains rapports a été infirmé dans une étude randomisée contrôlée contre placebo (37). L'effet sur la tension artérielle est également controversé.

Des méta analyses récentes retrouvent également un profil d'effets secondaires extrêmement favorable du CoQ10, y compris à des doses plus importantes que celle utilisées en pratique clinique (38-39).

7.3.2. Comparaison CoEnzyme Q10 vs. traitements de référence

Les effets indésirables des traitements de référence du SVC (24) sont reportés en annexes (**TABLEAUX 6a, 6b, 6c, 6c' et 6c''**). Ces données sont issues de la base de données VIDAL®.

Le CoEnzyme Q10 (UBITEN®) ne figure pas dans la base de donnée VIDAL®. Les effets secondaires reportés en annexes (**Tableaux 6a et 6b**) sont ceux figurant dans la littérature (30-34).

La principale étude de sécurité sur le CoQ10 (31), était un essai multicentrique italien portant sur son utilisation dans l'insuffisance cardiaque. 2664 patients ont initialement été inclus et les données de 2359 patients ont finalement été analysées. Les données relatives aux effets indésirables après 3 mois de traitement sont reportées dans le **TABLEAU 5**. 38 cas d'effets indésirables ont été rapportés chez 36 patients (1,5% de l'effectif analysé). Seuls 7 patients (0,3%) ont dû interrompre le traitement en raison d'effets indésirables. Pour les autres, une réduction des doses a permis une amélioration de la symptomatologie.

TABLEAU 5 – Effets indésirables du CoEnzyme Q10 sur une cohorte de 2359 patients(31)

	Nombre de cas rapportés	Corrélation avec le CoQ10		Réaction par rapport à l'évènement		
		Probable	Incertaine	Réduction de dose	Traitement symptomatique	Arrêt du traitement
Troubles gastro-intestinaux	30 (1,3%)	19	11	3	5	7
Vertiges	1 (0,04%)	/	1	/	/	/
Rash	3 (0,1%)	2	1	1	/	2
Photophobie	1 (0,04%)	/	1	1	/	/
Irritabilité	3 (0,1%)	1	2	1	1	/
TOTAL	38 (1,6%)	22	16	6	6	9

L'ensemble de ces éléments s'accordent à montrer un profil d'effet secondaire et de tolérance nettement plus favorable pour le CoQ10 que pour les autres traitements de référence du SVC.

7.3.3. Interactions et précautions d'emplois

Les données sur l'utilisation du CoQ10 chez la femme enceinte ou allaitante (40) sont peu nombreuses, mais la molécule ne semble pas tératogène chez l'animal (39). Le CoQ10 a néanmoins été utilisé dans un certain nombre de cas chez la femme enceinte sans qu'aucun effet secondaire grave n'ait été retrouvé (41). Aucune donnée n'est disponible sur le site internet du Centre de Référence des Agents Tératogènes.

Les statines, les fibrates et certains antidiabétiques oraux peuvent entraîner une baisse des concentrations plasmatiques en CoQ10 et réduire son efficacité. Les bêta bloquants peuvent inhiber des réactions dépendantes du CoQ10 (30). Ces médicaments sont cependant d'usage peu fréquent en pédiatrie.

8. Annexes

TABLEAU 6a –Effets indésirables du CoEnzyme Q10 comparé aux traitements de fond de référence de 1^{ère} intention du SVC

CoEnzyme Q10	Cyproheptadine	Amitriptyline
<p>Très fréquent (>1/10) : Néant</p> <p>Fréquent (>1/100 ; <1/10) : Nausées et autres troubles gastrointestinaux (douleurs épigastriques, nausée, pyrosis, diarrhée)</p> <p>Peu fréquent (>1/1000 ; <1/100) : Rash cutané, irritabilité</p> <p>Rare (>1/10000 ; <1/1000) : Vertige, photophobie</p> <p>Très rare (>1/100000 ; <1/1000) : Néant</p> <p>Fréquence indéterminée : A doses supérieures à 300mg/jour pendant une période prolongée : élévation des enzymes hépatiques sans toxicité hépatique sévère, asthénie, céphalée.</p>	<p>Très fréquent (>1/10) : Néant</p> <p>Fréquent (>1/100 ; <1/10) : Néant</p> <p>Peu fréquent (>1/1000 ; <1/100) : Néant</p> <p>Rare (>1/10000 ; <1/1000) : Néant</p> <p>Très rare (>1/100000 ; <1/1000) : Néant</p> <p>Fréquences indéterminées : Erythème, purpura, urticaire, œdème, plus rarement œdème de Quincke, choc anaphylactique, sédation ou somnolence, incoordination motrice, tremblements, trouble de l'équilibre, vertige, hypotension orthostatique, effets anticholinergiques périphériques (<i>sécheresse muqueuse, constipation, trouble de l'accommodation, mydriase, palpitation cardiaque, rétention urinaire, tarissement de la sécrétion lactée</i>), trouble de la mémoire et de la concentration, leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie, anémie hémolytique, agranulocytose, anomalie du bilan hépatique, insuffisance hépatique, ictère, hépatite cholestatique et/ou cytolytique, excitation, nervosité, insomnie, agitation, comportement agressif, confusion mentale, hallucinations, augmentation de l'appétit et prise de poids.</p>	<p>Très fréquent (>1/10) : Sédation ou somnolence</p> <p>Fréquent (>1/100 ; <1/10) : Néant</p> <p>Peu fréquent (>1/1000 ; <1/100) : Néant</p> <p>Rare (>1/10000 ; <1/1000) : Tremblements, crises convulsives sur terrain prédisposé, états confusionnels transitoires, syndrome sérotoninergique</p> <p>Très rare (>1/100000 ; <1/1000) : Hépatite cytolytique ou cholestatique</p> <p>Fréquence indéterminée : Effets anticholinergiques par ordre décroissant d'importance : Sécheresse de la bouche, trouble de l'accommodation, tachycardie, sueurs, trouble de la miction, rétention aiguë d'urine.</p> <p>Effet adrénolytique (<i>hypotension orthostatique, impuissance</i>), levée de l'inhibition psychomotrice, risque suicidaire, inversion de l'humer avec apparition d'épisode maniaque, délire, manifestations paroxystiques d'angoisse, prise de poids, trouble de la conduction ou du rythme cardiaque, hypertrophie mammaire, galactorrhée, bouffées de chaleur, réactions cutanées allergiques, dysarthrie, hyperéosinophilie, leucopénie, thrombopénie, agranulocytose, syncope, risque accru de fractures osseuses chez le plus de 50 ans.</p>

TABLEAU 6b –Effets indésirables du CoEnzyme Q10 comparé aux traitements de fond de référence de 2^{ème} intention du SVC

CoEnzyme Q10	Pizotifène	Propranolol
<p>Très fréquent (>1/10) : Néant</p> <p>Fréquent (>1/100 ; <1/10) : Nausées et autres troubles gastrointestinaux (douleurs épigastriques, nausée, pyrosis, diarrhée)</p> <p>Peu fréquent (>1/1000 ; <1/100) : Rash cutané, irritabilité</p> <p>Rare (>1/10000 ; <1/1000) : Vertige, photophobie</p> <p>Très rare (>1/100000 ; <1/1000) :</p> <p>Fréquence indéterminée : A doses supérieures à 300mg/jour pendant une période prolongée : élévation des enzymes hépatiques sans toxicité hépatique sévère, asthénie, céphalée.</p>	<p>Très fréquent (>1/10) : Augmentation de l'appétit et prise de poids, sédation (incluant somnolence).</p> <p>Fréquent (>1/100 ; <1/10) : Sensations vertigineuses, nausées, sécheresse de la bouche.</p> <p>Peu fréquent (>1/1000 ; <1/100) : Paresthésie, constipation.</p> <p>Rare (>1/10000 ; <1/1000) : Néant</p> <p>Très rare (>1/100000 ; <1/1000) : Réactions d'hypersensibilité, œdème facial, urticaire, éruption, dépression, stimulation du SNC (agitation, agressivité, etc.), myalgie.</p> <p>Fréquence indéterminée : Hallucinations, symptômes de sevrage tels qu'une humeur dépressive, des tremblements, des nausées, des sensations vertigineuses, une anxiété, des troubles du sommeil observés à l'arrêt brutal du Pizotifène. Crises d'épilepsie chez les patients épileptiques. Atteintes hépatiques allant de la simple élévation des enzymes hépatiques à des hépatites sévères crampes musculaires.</p>	<p>Très fréquent (>1/10) : Néant</p> <p>Fréquent (>1/100 ; <1/10) : asthénie, bradycardie, refroidissement des extrémités, syndrome de Raynaud, insomnie, cauchemars.</p> <p>Peu fréquent (>1/1000 ; <1/100) : Troubles digestifs : gastralgies, nausées, vomissements, diarrhées.</p> <p>Rare (>1/10000 ; <1/1000) : sensations vertigineuses, thrombocytopénie, insuffisance cardiaque, ralentissement de la conduction auriculoventriculaire ou intensification d'un bloc auriculoventriculaire existant, hypotension orthostatique pouvant être associée à une syncope, aggravation d'une claudication intermittente existante, hallucinations, psychoses, modifications de l'humeur, confusion, impuissance, purpura, alopecie, éruptions psoriasiformes, exacerbation d'un psoriasis, rash cutané, paresthésies, sécheresse oculaire, perturbation de la vision, un bronchospasme peut survenir chez les patients présentant un asthme ou des antécédents d'asthme, avec parfois une issue fatale.</p> <p>Très rare (>1/100000 ; <1/1000) : hypoglycémie chez les sujets à risque. On a pu observer dans de rares cas l'apparition d'anticorps antinucléaires ne s'accompagnant qu'exceptionnellement de manifestations cliniques à type de syndrome lupique et cédant à l'arrêt du traitement. Des cas isolés de myasthénie ou d'exacerbation ont été rapportés.</p> <p>Fréquence indéterminée : Hypoglycémie et crises convulsives liées à l'hypoglycémie (notamment chez les enfants et les adolescents).</p>

TABLEAU 6c – Liste des effets indésirables des traitements de fond de référence de 3^{ème} intention du SVC – Le Phénobarbital

Très fréquent (>1/10) : Néant

Fréquent (>1/100 ; <1/10) : somnolence en début de journée, troubles cognitifs, atteinte de la mémoire, anomalies du comportement, agitation, agression. Dermatite allergique augmentation isolée des gamma GT liée au caractère inducteur enzymatique hépatique du phénobarbital, élévation isolée et modérée d'une transaminase et/ou des phosphatases alcalines, rétraction de l'aponévrose palmaire (maladie de Dupuytren), nausées, vomissements.

Peu fréquent (>1/1000 ; <1/100) : troubles de la coordination et de l'équilibre, vertiges, céphalées, troubles de l'humeur, arthralgies (syndrome épaule-main ou rhumatisme gardénalique)

Rare (>1/10000 ; <1/1000) : perturbation de l'attention

Très rare (>1/100000 ; <1/1000) : Néant

Fréquence indéterminée : réveil difficile avec parfois difficultés pour articuler, syndrome de dépendance, éruptions maculo papuleuses morbiliformes ou scarlatiniformes ; réactions cutanées graves incluant syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson, et dermatite exfoliatrice ; réactions d'hypersensibilité multisystémique avec le plus souvent fièvre, éruption cutanée, éosinophilie et atteinte hépatique. L'existence de rares cas de réactions croisées entre le phénobarbital, la phénytoïne et la carbamazépine doit rendre prudent le remplacement du phénobarbital par l'une ou l'autre des molécules. Hépatites, rétraction de l'aponévrose plantaire (maladie de Ledderhose), induration des corps caverneux (maladie de la Peyronie). Des cas de diminution de la densité minérale osseuse, d'ostéopénie, d'ostéoporose et de fractures ont été rapportés chez des patients traités au long cours. Pancytopénie, anémie aplasique, anémie mégaloblastique par carence d'acide folique, agranulocytose, neutropénie, leucopénie, thrombocytopénie.

TABLEAU 6c' – Liste des effets indésirables des traitements de fond de référence de 3^{ème} intention du SVC – L'Acide Valproïque

*Ces effets sont observés essentiellement dans la population pédiatrique

Très fréquent (>1/10) : tremblements, nausées

Fréquent (>1/100 ; <1/10) : anémie, thrombopénie, prises de poids*, troubles extrapyramidaux, stupeur*, sédation, convulsion*, troubles de la mémoire, céphalées, nystagmus, pertes d'audition, vomissements, troubles gingivaux, stomatite, douleurs épigastriques, diarrhées, chute des cheveux, hyponatrémie, hyperammoniémie*, hémorragie, hépatopathies, irrégularités menstruelles, état confusionnel, hallucinations, agressivité*, agitation*, troubles de l'attention*.

Peu fréquent (>1/1000 ; <1/100) : leucopénie, pancytopénie, leucopénie, pancytopénie, coma*, encéphalopathie*, léthargie*, syndromes parkinsoniens réversibles, ataxie, paresthésie, épanchement pleural, pancréatite, insuffisance rénale, angio-œdème, réactions cutanées, troubles capillaires, syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique, hyperandrogénie, hypothermie, œdème périphérique non sévère, aménorrhées, diminution de la densité minérale osseuse, ostéopénie, ostéoporose et fractures chez des patients traités au long cours

Rare (>1/10000 ; <1/1000) : aplasie médullaire globale ou aplasie pure de la lignée rouge, agranulocytose, anémie macrocytaire, macrocytose, diminution d'au moins un facteur de coagulation, tests de coagulation anormaux, déficit en vitamine B8 (biotine)/déficit en biotinidase, troubles cognitifs d'installation insidieuse et progressive (pouvant réaliser un tableau complet de syndrome démentiel) réversibles quelques semaines à quelques mois après l'arrêt du traitement, énurésie, incontinence urinaire, néphrite tubulo-interstitielle, syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, syndrome DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) ou syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse, hypothyroïdie, syndrome myélodysplasique, impact sur la spermatogenèse, ovaires polykystiques, lupus érythémateux aigu disséminé, rhabdomyolyse, comportement anormal*, hyperactivité psychomotrice*, difficultés d'apprentissage*.

Très rare (>1/100000 ; <1/1000) : Néant

Fréquence indéterminée : Malformations congénitales, troubles neuro-développementaux, état stuporeux ou de léthargie aboutissant parfois à un coma transitoire (encéphalopathie)

TABLEAU 6c'' – Liste des effets indésirables des traitements de fond de référence de 3^{ème} intention du SVC – La gabapentine

Très fréquent (>1/10) : infection virale, somnolence, étourdissements, ataxie, fatigue, fièvre

Fréquent (>1/100 ; <1/10) : pneumonie, infection respiratoire, infection urinaire, infection, otite moyenne, leucopénie, anorexie, augmentation de l'appétit, agressivité, confusion et labilité émotionnelle, dépression, anxiété, nervosité, trouble de la pensée, convulsions, hyperkinésie, dysarthrie, amnésie, tremblement, insomnie, céphalées, paresthésie, hypoesthésie, troubles de la coordination, nystagmus ; augmentation, diminution ou absence de réflexes ; troubles visuels tels qu'amblyopie, diplopie, vertige, hypertension artérielle, vasodilatation, dyspnée, bronchite, pharyngite, toux, rhinite, vomissements, nausées, anomalies dentaires, gingivite, diarrhée, douleur abdominale, dyspepsie, constipation, sécheresse de la bouche ou de la gorge, flatulence, œdème facial, purpura, éruption, prurit, acné, arthralgie, myalgie, dorsalgie, contractions musculaires involontaires, impuissance, œdème périphérique, troubles de la marche, asthénie, douleur, malaise, syndrome grippal, diminution du nombre de globules blancs, prise de poids, lésions accidentelles, fracture, abrasion

Peu fréquent (>1/1000 ; <1/100) : réactions allergiques, hyperglycémie, hypokinésie, altération des facultés mentales, palpitations, œdème généralisé, élévations des transaminases et de la bilirubine, chute

Rare (>1/10000 ; <1/1000) : hypoglycémie, perte de connaissance

Très rare (>1/100000 ; <1/1000) : Néant

Fréquence indéterminée : thrombopénie, syndrome d'hypersensibilité, anaphylaxie, hyponatrémie, hallucinations, autres mouvements anormaux, acouphènes, pancréatite, hépatite, ictère, syndrome de Stevens-Johnson, œdème de Quincke, érythème polymorphe, alopecie, éruption cutanée avec éosinophilie et symptômes systémiques, rhabdomyolyse, myoclonies, insuffisance rénale aiguë, incontinence urinaire, hypertrophie mammaire, gynécomastie, troubles sexuels, syndrome de sevrage, douleur thoracique, des morts subites inexplicables ont été signalées mais il n'a pas été établi de relation de causalité avec le traitement par la gabapentine, élévation de la créatine phosphokinase dans le sang, pancréatites aiguës, infections respiratoires. Des otites moyennes, des convulsions et des bronchites n'ont été rapportées que dans les études cliniques menées chez les enfants. Dans les études cliniques réalisées chez les enfants, un comportement agressif et des hyperkinésies ont également été rapportés fréquemment

PARTIE Ibis : COENZYME Q10, CHAÎNE RESPIRATOIRE ET SVC

1. CoEnzyme Q10 et hypothèses physiopathologiques

1.1. Présentation de la molécule

Le CoQ10 est un composant clef de la respiration cellulaire aérobie qui a lieu au sein de la chaîne respiratoire mitochondriale. Les déficits en CoQ10 recouvrent un grand nombre de syndromes neurologiques et myopathiques.

Le CoEnzyme Q est un composé lipophile appelé ubiquinone en raison de son existence chez la plupart des espèces vivantes. On le retrouve tant chez les bactéries que dans les cellules de mammifères, où il participe à nombre de processus cellulaires.

Il s'agit d'une benzoquinone, d'où le Q qui indique son appartenance au groupe des quinones. Selon les espèces, un nombre variable d'unités isoprénoïdes est associé à la chaîne latérale du CoEnzyme Q (**FIGURE 1**). Il y a ainsi 6 unités chez les levures, 9 unités chez la souris et 10 unités chez l'être humain. On parle ainsi respectivement de CoEnzyme Q6, Q9 et Q10. Il a la capacité de supporter des cycles continus d'oxydation et de réduction ce qui en fait un excellent antioxydant membranaire et un transporteur d'électrons dans de nombreuses réactions au niveau cellulaire (32).

Au niveau cellulaire, le CoQ10 se situe à l'intersection des transferts d'électrons issus de la glycolyse, de la bêta oxydation des acides gras et du cycle de Krebs. Il participe par ailleurs à la biosynthèse des pyrimidines. Enfin, sa forme libre inhibe l'oxydation des protéines, de l'ADN et des lipides ce qui en fait le principal antioxydant cellulaire (42).

processus cellulaires incluant la production énergétique, la production de radicaux libres, la régulation de l'apoptose ou encore l'homéostasie du calcium (46).

Leur nombre dans les cellules varie en fonction du tissu et de l'activité cellulaire. Les érythrocytes en sont ainsi dépourvus, les plaquettes en contiennent peu. Les cellules hépatiques, musculaires ou neuronales, très gourmandes en énergie, en contiennent beaucoup. Il y a également moins de mitochondries dans les cellules musculaires constamment au repos que dans celles fréquemment stimulées. Ceci suggère que la biogénèse des mitochondries peut être induites par l'exercice physique (47).

La mitochondrie se compose d'une membrane externe et d'une membrane interne qui délimitent l'espace inter-membranaire. La membrane interne délimite la matrice mitochondriale au sein de laquelle elle forme des invaginations appelées crêtes (**FIGURE 2**). Les complexes protéiques de la chaîne respiratoire mitochondriale permettant la production d'énergie sous forme d'ATP (Adénosine Tri Phosphate) sont inclus de ces crêtes (48).

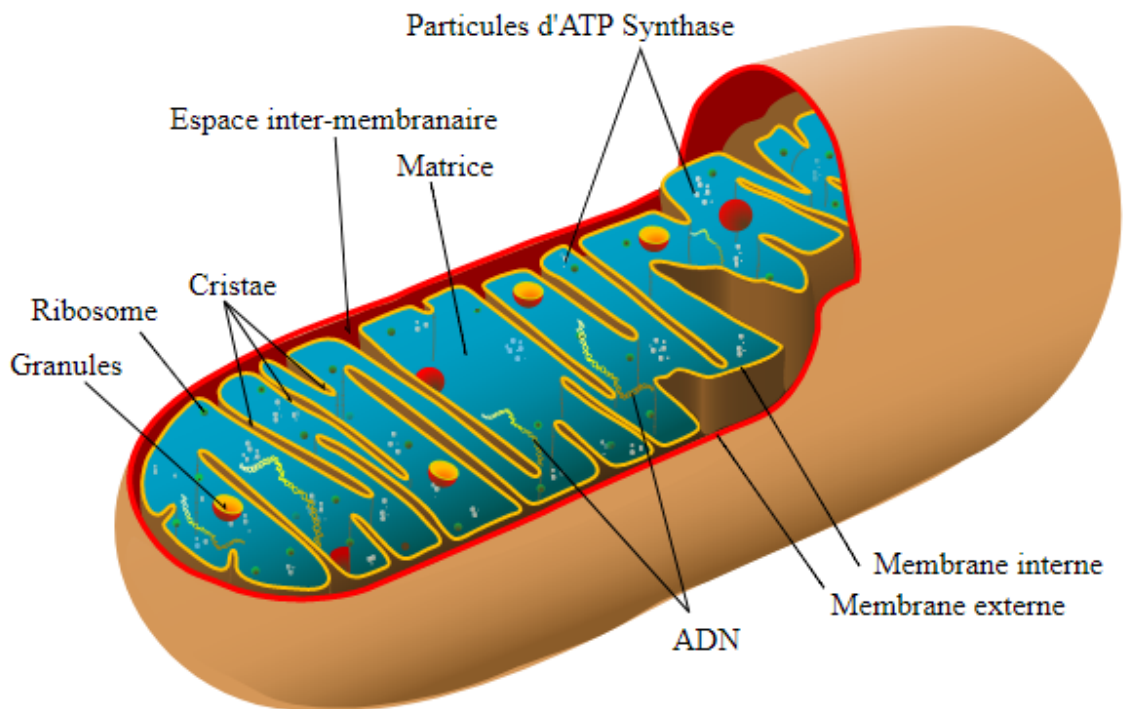


FIGURE 2 - Schéma simplifié d'une mitochondrie (49)

Les mitochondries renferment leur propre ADN appelé ADN mitochondrial (ADN_{mt}) distinct de l'ADN nucléaire. L' ADN_{mt} est circulaire et est présent en plusieurs copies au sein de chaque mitochondrie. Il faut néanmoins noter qu'un certain nombre de gènes codant pour des protéines mitochondriales sont inclus dans l'ADN nucléaire. Les protéines qui en résultent sont alors transportées jusqu'à la mitochondrie (50). Une mutation sur l' ADN_{mt} ou sur un gène de l'ADN nucléaire codant pour une protéine mitochondriale sera à l'origine d'une maladie mitochondriale.

Les mitochondries et l' ADN_{mt} sont presque exclusivement transmis par la mère. En effet, au moment de la fécondation, les mitochondries du spermatozoïde contenues dans la flagelle sont

détruites. L'embryon ainsi formé n'évoluera qu'avec les mitochondries d'origine maternelle(51). Cela explique que la plupart des maladies mitochondriales soient d'hérédité maternelle et inversement que l'hérédité maternelle retrouvée dans la migraine et le SVC laisse à penser qu'une partie de la physiopathologie de ces troubles trouve son origine au niveau mitochondrial.

1.2.2. Focus sur la chaîne respiratoire mitochondriale

La glycolyse et la bêta oxydation des acides gras permettent la formation d'acétyl-CoA qui va permettre au cycle de Krebs de fonctionner. Les réactions successives de la bêta oxydation des acides gras, de la glycolyse et du cycle de Krebs vont permettre d'extraire des électrons de haute énergie. Ces électrons vont être transférés à des molécules NAD-H (*NAD : Nicotinamide Adénine Dinucléotide*) et FAD-H₂ (*FAD : Flavine Adénine Dinucléotide*)(48). Ces molécules vont ensuite apporter ces électrons de haute énergie jusqu'à la chaîne respiratoire mitochondriale où ils vont permettre la production d'ATP (**FIGURE 3**).

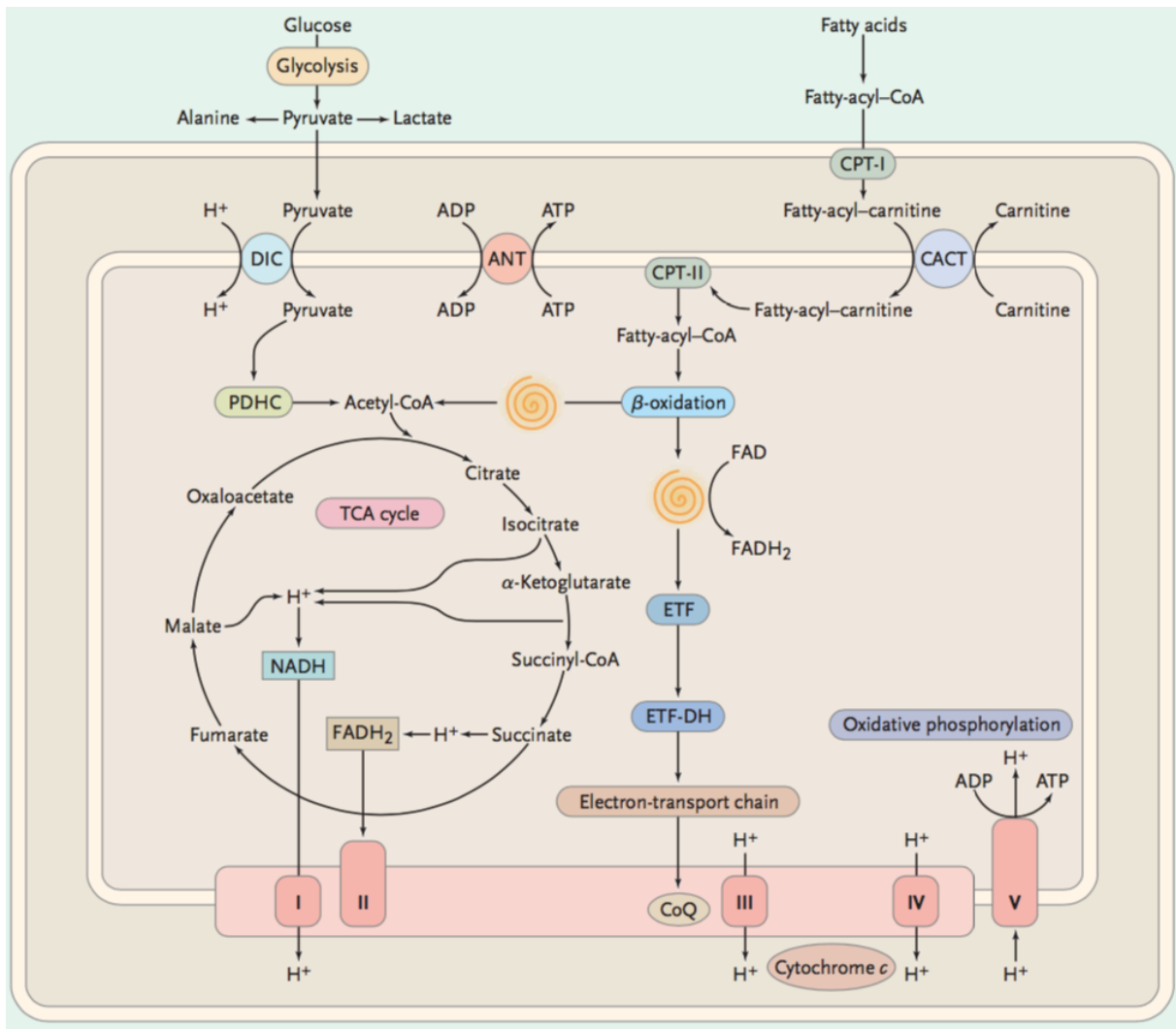


FIGURE 3 - Schéma simplifié du métabolisme énergétique mitochondrial(52)

La chaîne respiratoire comporte 4 complexes pour le transport des électrons de haute énergie :

- Le complexe I : La NADH-ubiquinone oxydoréductase
- Le complexe II : La succinate-ubiquinone oxydoréductase
- Le complexe III : L'Ubiquinone-cytochrome C oxydoréductase
- Le complexe IV : La cytochrome C oxydase (COX)

Les électrons portés par le NAD-H entrent dans la chaîne respiratoire via le complexe I et ceux portés par le FAD-H₂ via le complexe II. Le CoQ₁₀ permet le passage des électrons depuis les complexes I et II vers le complexe III. Grâce au cytochrome C, l'électron passe ensuite du complexe III vers le complexe IV en produisant une molécule d'eau (**FIGURE 4**) (48).

L'énergie des électrons va permettre le transport de protons H⁺ depuis la matrice mitochondriale vers l'espace inter-membranaire. Ce transport entraîne un gradient de concentration de protons de part et d'autre de la membrane interne. C'est ce gradient de protons qui va être utilisé par un dernier complexe protéique, l'ATP synthase parfois décrit comme le complexe V, pour produire de l'énergie sous forme d'ATP (48).

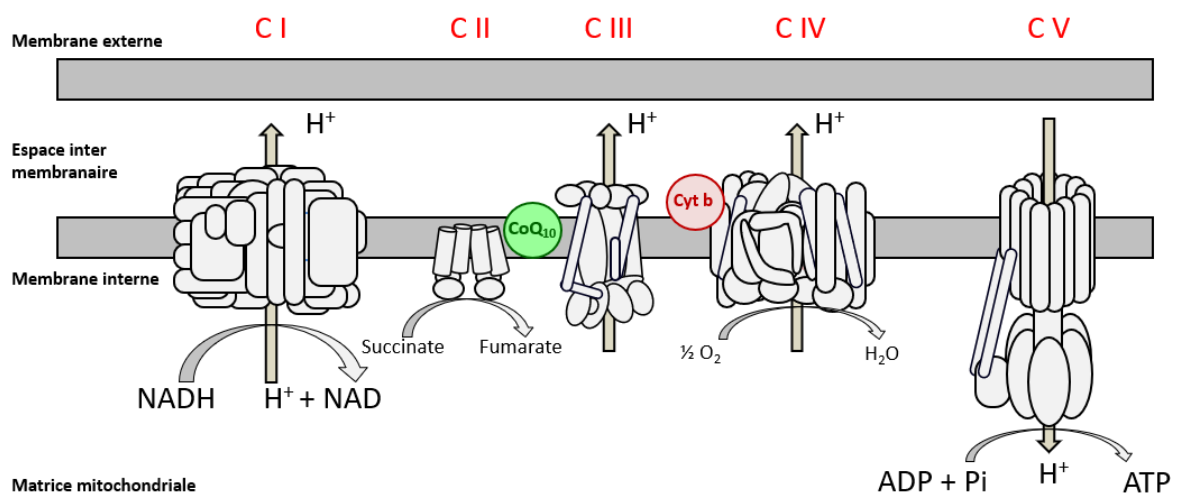


FIGURE 4 - Chaîne respiratoire mitochondriale au sein d'une crête, modalités de transfert des électrons et de la formation d'ATP (53)

À concentration plasmatique physiologique en CoQ₁₀, l'activité enzymatique du complexe II est saturée tandis que celle du complexe I est liée à la concentration en CoQ₁₀ dans la membrane mitochondriale (54). Par conséquent, une faible augmentation de la concentration

en CoQ10 de la membrane interne entraîne une augmentation de la respiration mitochondriale (54). Cette observation pourrait correspondre au mécanisme par lequel l'administration exogène de CoQ10 entraîne, dans certaines études, une amélioration des symptômes dans les myopathies et les cardiomyopathies d'origine mitochondriale (54).

Selon les différentes études, les concentrations sériques habituelles en CoQ10 chez les individus sains sont de 0,44 à 1,06µg/mL (32,55-57). La demi-vie dans le plasma humain est de 30 à 35h (58).

1.3. Lien chaîne respiratoire mitochondriale – migraine

L'hypothèse d'un lien entre migraine et trouble mitochondrial est évoquée depuis les années 1980. Depuis, ce lien a été établi pour certains sous-types de migraines (59).

Les anomalies de fonctionnement mitochondrial peuvent se traduire, notamment en situation de stress, par une pénétration intracellulaire élevée de calcium, une production excessive de radicaux libres ou par un déficit de la phosphorylation oxydative. L'ensemble aboutit à un déficit énergétique dans les neurones et les astrocytes qui peut déclencher une migraine (59).

Cette hypothèse d'une étiologie mitochondriale est corroborée par différents indices :

- Sur le plan histologique et microscopique, des caractéristiques communes ont été retrouvées entre les patients migraineux et ceux atteints d'encéphalomyopathies mitochondriales. Notamment, dans les deux cas, l'examen direct de biopsies de muscles striés retrouve des fibres rouges fragmentées sous membranaires qui correspondent à des agrégats de mitochondries dysfonctionnelles (60-61).

- Sur le plan biochimique (60-61) :
 - Des études ont montré une élévation plus importante des lactates à l'effort chez les patients migraineux que chez les patients non migraineux.
 - Ces études ont également montré une réduction d'un tiers de l'activité enzymatique du complexe III de la chaîne respiratoire. Or, le rôle de ce complexe est de permettre le transfert de l'électron depuis le CoQ10 jusqu'au cytochrome c de l'espace inter-membranaire.
 - L'analyse histochimique de biopsies musculaires révèle la présence de fibres sans cytochrome c oxydase (COX) du complexe IV mitochondrial chez les patients migraineux. Il s'agit également d'un élément caractéristique de beaucoup d'encéphalomyopathies mitochondriales.
- Sur le plan génétique, il existe une hérédité maternelle tant dans la migraine (62) que dans le SVC (7). Par ailleurs, Il existe dans la population pédiatrique certains polymorphismes de l'ADN_{mt} pouvant être associés tant au SVC qu'à la migraine (63).
- Enfin, sur le plan pharmacologique :
 - Des cofacteurs mitochondriaux ont montré une efficacité dans le traitement de la migraine. Il s'agit de la Riboflavine (vitamine B2) (64), de l'acide nicotinique (65) ou de la L-carnitine (66).
 - Le CoQ10 avait déjà prouvé son efficacité en monothérapie dans la migraine (67) et en association dans le SVC (28).

2. Indications, posologie et précautions d'emploi du CoEnzyme Q10

2.1. Formes galéniques et posologie

Le CoQ10, encore appelé Ubidécarrénone ou Ubiquinone, existe sous forme de complément alimentaire vendu en vente libre notamment sur Internet. En France, sa forme pharmaceutique est disponible, sous Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU), en gélules ou en suspension buvable sous les noms commerciaux suivants :

- UBITEN[®], gélules de 10mg
- UBITEN[®] ou DECORENONE[®], gélules de 50mg
- UBITEN[®], UBICOR[®] ou DECORENONE[®] solution buvable de 50mg/10mL

2.2. Indications du CoEnzyme Q10

2.2.1. Déficit en Co Enzyme Q10 et dysfonction mitochondriale

Le CoQ10 est impliqué dans de nombreux processus cellulaires. Les mécanismes de sa biosynthèse sont imparfaitement élucidés mais requièrent au moins quinze gènes (32). Huit d'entre eux, au moins, sont en cause dans les déficits primaires en CoQ10 (42). Leur traitement requiert des doses élevées de CoQ10 allant jusqu'à 200mg/kg/jour (42). Il est aussi utilisé dans un certain nombre de myopathies mitochondriales (32).

2.2.2. Migraines

Le CoQ10 a montré son efficacité dans le traitement de fond de la migraine de l'adulte dans des essais ouverts (68)(69) mais également dans des essais randomisés et contrôlés (67)(70). Il est aussi efficace associé à d'autres cofacteurs mitochondriaux (71). Certaines équipes

l'utilisent dans la prophylaxie anti-migraineuse chez la femme enceinte (72) bien qu'aucune étude de sécurité n'ait pour l'heure été menée.

2.2.3. Syndrome de vomissements cycliques

Le SVC appartient à la famille nosologique des syndromes épisodiques associés aux migraines (3). L'hypothèse d'une dysfonction mitochondriale est évoquée pour faire le lien entre cette famille de syndromes et la migraine (10). L'utilisation de cofacteurs mitochondriaux tels que la L-Carnitine (66) et le CoEnzyme Q10 (28) a déjà montré une efficacité en bi ou trithérapie dans le SVC. Notre étude s'attachera à démontrer l'efficacité du CoQ10 utilisé en monothérapie dans le traitement de fond du SVC.

2.2.4. Autres indications potentielles

En microscopie électronique, il existe de grandes similitudes entre les myocytes de patients atteints de myopathies mitochondriales et ceux de patients souffrant de myopathies induites par les statines (73). Il a par ailleurs été démontré une réduction moyenne de 40% des taux plasmatiques de CoQ10 chez les patients traités par statines (74). Certains développements suggèrent que les individus souffrant d'effets indésirables liés aux statines souffriraient de façon sous-jacente d'un déficit minime du métabolisme énergétique mitochondrial. Ce déficit serait révélé par l'introduction des statines. Une supplémentation systématique par CoQ10 pourrait donc réduire les risques d'effets indésirables (75).

Certaines études ont également montré que le CoQ10 pourrait avoir une efficacité dans l'insuffisance cardiaque (76-77), dans la réanimation cardio respiratoire (78) et dans l'amélioration de l'efficacité et de la tolérance des chimiothérapies anticancéreuses (30).

Des études existent sur l'utilisation de CoQ10 dans l'hypertension artérielle (79), la maladie de Parkinson (80) et dans d'autres pathologies neurodégénératives (81) mais leurs résultats ne permettent pas d'affirmer l'efficacité de ce traitement dans ces pathologies.

2.3. Posologie, contre indications et précautions d'emplois

La posologie de CoQ10 recommandée dans le traitement de fond du SVC est de 5 à 10mg/kg, habituellement administrée en deux à trois prises (24). Notre expérience a montré qu'une augmentation de posologie à 15mg/kg/jour en trois prises pouvait améliorer les SVC réfractaires sans majoration des effets indésirables. Il n'y a pas de contre indication absolue au CoQ10 en dehors d'une hypothétique hypersensibilité à la molécule pour laquelle aucun cas n'est retrouvé dans la littérature.

3. Conclusion

Le SVC est une affection potentiellement sévère et handicapante avec un impact non négligeable sur la qualité de vie. Elle peut altérer l'état nutritionnel de l'enfant et engendrer un absentéisme scolaire ainsi qu'un absentéisme professionnel parental important.

Si l'on peut affirmer qu'il existe un lien entre ce syndrome et la migraine, la physiopathologie exacte de ces deux entités reste à ce jour encore inconnue. De nombreux travaux ont établi un lien avec une anomalie du fonctionnement mitochondrial, notamment dans un contexte d'hérédité maternelle importante dans les deux cas.

L'efficacité de certains cofacteurs mitochondriaux dans ces pathologies a été établie, notamment en association avec d'autres traitements de référence. Parmi ces cofacteurs, le CoQ10 présente l'avantage d'avoir un profil d'effets indésirables extrêmement favorable et une efficacité déjà prouvée dans le cadre d'un traitement en association. Si l'efficacité du CoQ10 utilisé en monothérapie dans le SVC venait à être confirmée, son utilisation en première intention dans cette indication mériterait d'être discutée.

L'ensemble de ces éléments nous ont conduit à vouloir étudier l'efficacité du CoQ10 dans le traitement de fond du SVC. Les résultats de cette étude sont présentés dans la partie II du présent manuscrit.

PARTIE II : ARTICLE

Etude de l'efficacité du CoEnzyme Q10 dans le traitement de fond du syndrome de vomissements cycliques dans une cohorte de 10 patients du Centre de Référence des Maladies Héritaires du Métabolisme du CHRU de Nancy

1. Introduction

Décrit pour la première fois en 1806 (1-2), le syndrome de vomissements cycliques (SVC) est une affection méconnue et probablement sous-diagnostiquée appartenant à l'entité nosologique plus large des syndromes épisodiques associés aux migraines (3). La définition la plus récente est issue de la classification de Rome IV (25) (**TABLEAU 1**). La prévalence du SVC est estimée à 1,9% de la population pédiatrique (1). Certains auteurs ont évalué que ce syndrome était responsable de 24 jours d'absence scolaire par an en moyenne et pouvait affecter jusqu'à 15% du temps de vie des enfants atteints (4). Le coût de santé annuel a été estimé à 17035\$ (4).

TABLEAU 1 – Critères diagnostics du SVC selon la Classification de Rome IV

Crises de vomissements répondant à tous les critères suivants :

1. Au moins 2 épisodes durant les 6 derniers mois de nausées intenses et continues associées à des vomissements paroxystiques durant de quelques heures à quelques jours
2. Les épisodes sont stéréotypés chez chaque patient
3. Les épisodes sont séparés de quelques semaines à quelques mois avec un retour à l'état de santé initial entre les épisodes
4. Après une évaluation médicale adaptée, les symptômes ne peuvent être attribués à un autre trouble

Les traitements de première et deuxième lignes (Amitriptyline, Cyproheptadine, Propranolol, Pizotifène) sont similaires à ceux utilisés dans la migraine et sont pourvoyeurs de nombreux effets secondaires (82). Une association a été montrée entre la migraine et certains polymorphismes de l'ADN mitochondrial (ADN_{mt}) (63). Le CoEnzyme Q10 (CoQ10) – *un cofacteur indispensable de la chaîne respiratoire mitochondriale* – s'est montré efficace dans le traitement de fond de la migraine de l'adulte (67,70). *Boles et al.* ont retrouvé une prévalence augmentée de deux polymorphismes de l'ADN_{mt} chez les patients atteints de SVC (12-13). Cette découverte les ont conduit à tester l'efficacité du CoQ10 en bi ou trithérapie avec d'autres traitements de première ligne dans le traitement de fond du SVC (28,83). Il faut par ailleurs noter que le CoQ10 a un profil d'effet indésirable très favorable (31).

A la lumière de ces connaissances, nous avons décidé d'étudier l'efficacité du CoQ10 utilisé en monothérapie dans le traitement de fond du SVC. Dans cette étude, l'efficacité du traitement a été évaluée en analysant la différence du nombre annuel de crises de vomissements entre l'année avant et l'année après l'introduction du CoQ10. Les objectifs secondaires consistaient en l'évaluation de l'intensité des crises de vomissements, ainsi que l'évaluation de la sécurité d'usage et du coût du CoQ10 en comparaison avec les traitements classiques du SVC.

2. Méthode

Schéma de l'étude : Il s'agissait d'une étude observationnelle, monocentrique, rétrospective menée sur une cohorte de 10 enfants atteints de SVC et traités par CoQ10 au sein de Centre de Référence des Maladies Héréditaires du Métabolisme du CHRU de Nancy pendant au moins un an.

Population : Les critères d'inclusion étaient :

- Enfant de moins de 18 ans
- Diagnostiqué comme étant ou ayant été atteint de SVC
- Traité par CoQ10 pour une durée d'au moins un an

Il n'y avait pas de critère d'exclusion

Recueil des données : Les données de tous les enfants (n=10) suivis au Centre pour SVC et dont un traitement par CoQ10 a été débuté entre 2012 et 2016 ont été recueillies. Les inclusions étaient rétrospectives et les données ont été collectées dans le dossier médical des patients. Les données ont ensuite été anonymisées. Les données concernant les antécédents personnels et familiaux, les données auxologiques (poids, taille, indice de masse corporel (IMC)) et les caractéristiques du SVC de l'enfant (âge de début des symptômes, du diagnostic, du traitement par CoQ10, nombre de crises par an, intensité des crises) ont été collectées. Les analyses statistiques ont été effectuées entre les données de l'année précédant l'introduction du CoQ10 et celles de l'année suivant l'introduction du traitement. Les données concernant le nombre d'hospitalisations en lien avec le SVC et celles concernant les effets indésirables potentiels du traitement ont également été collectées.

Analyses statistiques : Les analyses statistiques ont été effectuées grâce au logiciel IBM SPSS Statistics v22 (IBM corp.). En fonction de leur nature et de leur distribution, les variables étaient exprimées par une médiane (médiane [IQR (interquartile range ; écart interquartile)]), une fréquence ou un pourcentage. Le test de Wilcoxon a été utilisé pour comparer un même échantillon avant et après l'introduction du CoQ10. Le test de Mann-Whitney, le test du Chi-2, le test exact de Fischer et le test de corrélation de Spearman (Rho) ont également été utilisés. Le seuil de significativité était fixé à 5%.

Ethique : Cette étude a été préalablement approuvée par le Comité d'Ethique du CHRU de Nancy et a été enregistrée à la Commission Nationale Informatique et Libertés sous le n°CNIL R2017-04. L'étude a également été préalablement déclarée dans le base ClinicalTrials.gov sous le n°NCT03295760. Le consentement des patients et/ou des familles encore suivis dans le Centre au moment de l'étude a été obtenu.

3. Résultats

10 patients (5 filles, 5 garçons) suivis dans le Centre pour SVC et traités par CoQ10 ont été identifiés (**TABLEAU 2**). Avant d'être adressé au Centre, l'un des patients a préalablement consulté un endocrino-pédiatre et un allergo-pédiatre (patient n°2) tandis qu'un autre avait d'abord rencontré un gastro-pédiatre, un pédopsychiatre et un psychologue (patient n°4). Tous les autres patients ont été adressés par leur médecin généraliste. La moitié des familles a rapporté des cycles si réguliers qu'ils étaient en mesure de prédire la date de la prochaine crise avec une précision parfois déconcertante.

Des antécédents de migraines ont été retrouvés dans 60% des cas chez les mères des patients (patients n°1 ; 3 ; 4 ; 5 ; 7 ; 8) et dans un cas chez le patient lui-même (patient n°1). Aucun antécédent de migraine n'a été retrouvé chez les pères. L'une des familles a réussi à établir un arbre généalogique sur quatre générations montrant de nombreux cas de migraines avec une transmission maternelle compatible avec une hérédité mitochondriale (patient n°5) (**FIGURE 1**). Aucune association n'a été retrouvée entre les antécédents maternels de migraine et le nombre annuel de crises avec ou sans traitement.

Les autres antécédents personnels incluaient des allergies (pollen, poussière, acariens) (patient n°1), ainsi qu'une allergie aux protéines de lait de vache, une anorexie mentale, un retard des acquisitions et un hypospadias (patient n°2). Chez l'un des patients, le SVC était associé à un syndrome complexe incluant une maladie de Hirschsprung, une dysmorphie faciale, un retard psychomoteur, une asymétrie des lobes temporaux, un phénomène de Marcus Gunn et une scoliose thoraco lombaire (patient n°4). Une maladie mitochondriale non identifiée était

suspectés chez ce patient. Les autres patients ne présentaient pas d'antécédents personnels notables.

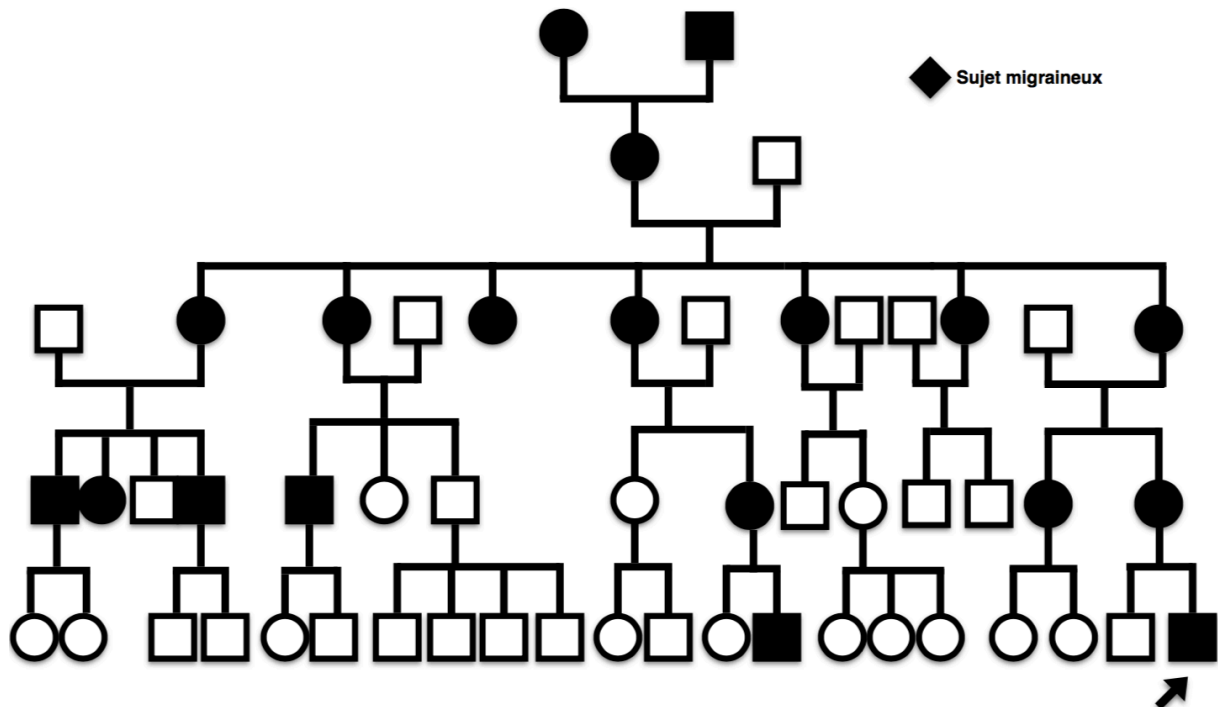


FIGURE 1 – Arbre généalogique fourni par la famille du patient n°5

L'âge médian de début des symptômes était de 7,34 ans [2,54 : 9,87]. L'âge médian du diagnostic de SVC était de 10,16 ans [4,00 : 11,94]. L'âge médian d'introduction du CoQ10 était de 10,37 ans [4,00 : 13,08]. Le délai médian entre le début des symptômes et le diagnostic de SVC était de 1,12 ans [0,65 : 3,39]. Le délai médian entre le début des symptômes et l'introduction du CoQ10 était de 1,87 ans [0,89 : 4,21].

TABLEAU 2 – Description de la cohorte

Patient n°	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Sexe	M	M	F	F	M	F	M	M	F	F
Antécédents personnels médicaux	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non	Oui	Non	Non
Antécédents maternels de migraine	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	Non	Non
Âge de début des symptômes (ans)	12.0	0.25	10.75	9.58	3.00	1.17	6	9.00	4.34	8.67
Âge de diagnostic (ans)	13.0	0.92	16.42	10.75	5.67	2.25	11.58	9.58	4.58	11.17
Âge d'introduction du CoQ10 (ans)	13.0	1.50	17.58	13.33	5.67	2.25	11.58	9.58	4.58	11.17
Crises/an avant CoQ10	12	8	12	14	52	9	7	8	4	24
Crises/an après CoQ10	2	2	4	5	11	4	2	1	1	5
Taux de réponse du CoQ10 (%)	83.3	75.0	66.7	64.3	78.8	55.6	71.4	87.5	75.0	79.2
Hospitalisation/an avant CoQ10	1	8	2	3	0	0	0	1	0	0
Hospitalisation/an après CoQ10	0	0	4	0	0	0	2	0	0	0
Diminution de l'intensité des crises	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Oui	Oui	Oui	Non
Posologie du CoQ10 (mg/kg/jour)	9.8	9.2	5.45	10.0	8.6	9.6	8.6	9.4	10.0	10.2
Variation poids après un an (DS)	-0.08	0.91	0.17	1.29	0.85	0.32	0.57	-0.47	0.09	-0.65
Variation taille après un an (DS)	-0.4	0.9	0.0	0.2	-1.4	0.2	-0.3	0.0	0.08	-0.4
Variation IMC après un an (SDS)	0.2	0.6	0.1	0.9	2.1	0.1	0.8	-0.3	-0.3	-0.3
Effet indésirable	Non	Non	Douleur épigastrique	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
Faim à la fin de la crise	Oui	Non	Non	Non	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Oui

Une diminution significative du nombre de crises entre l'année avant et l'année après l'introduction du CoQ10 a été retrouvée : **10,50 crises/an [7,75 : 16,50] vs. 3,00 crises/an [1,75 : 5,00] ; différence avant/après : 7,50 crises/an [5,00 : 12,25], p=0,005 (FIGURE 2)**. Le nombre médian de crises diminuait ainsi de 75% [65,48 : 79,00] dans l'année qui suivait l'introduction du CoQ10.

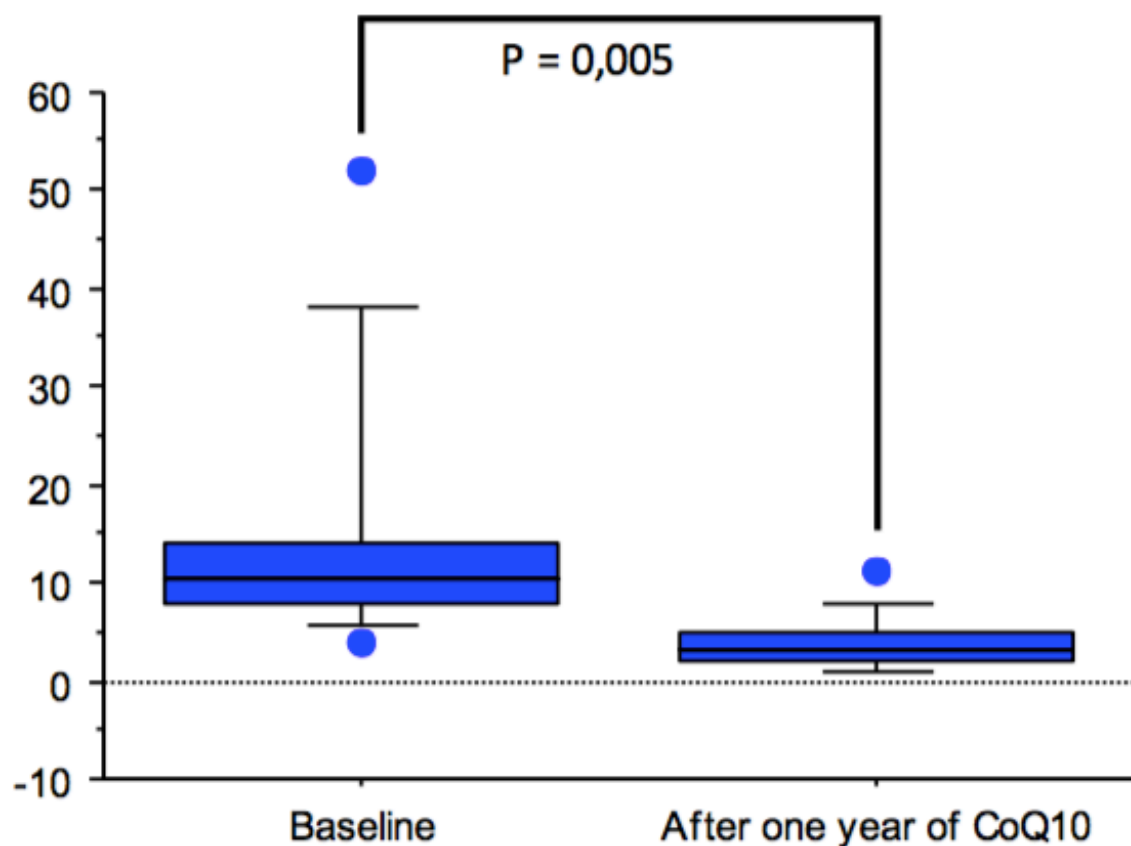


FIGURE 2 – Nombre annuel de crises avant et après traitement par CoQ10

Une corrélation positive significative entre le nombre de crises avant et après l'introduction du CoQ10 a été retrouvée : **Rho=0,891 ; p=0,001 (FIGURE 3)**. Cette corrélation montre que, même s'il diminue d'un point de vue absolu, le nombre annuel de crises reste plus élevé chez les patients ayant un SVC sévère au départ que chez les autres patients.

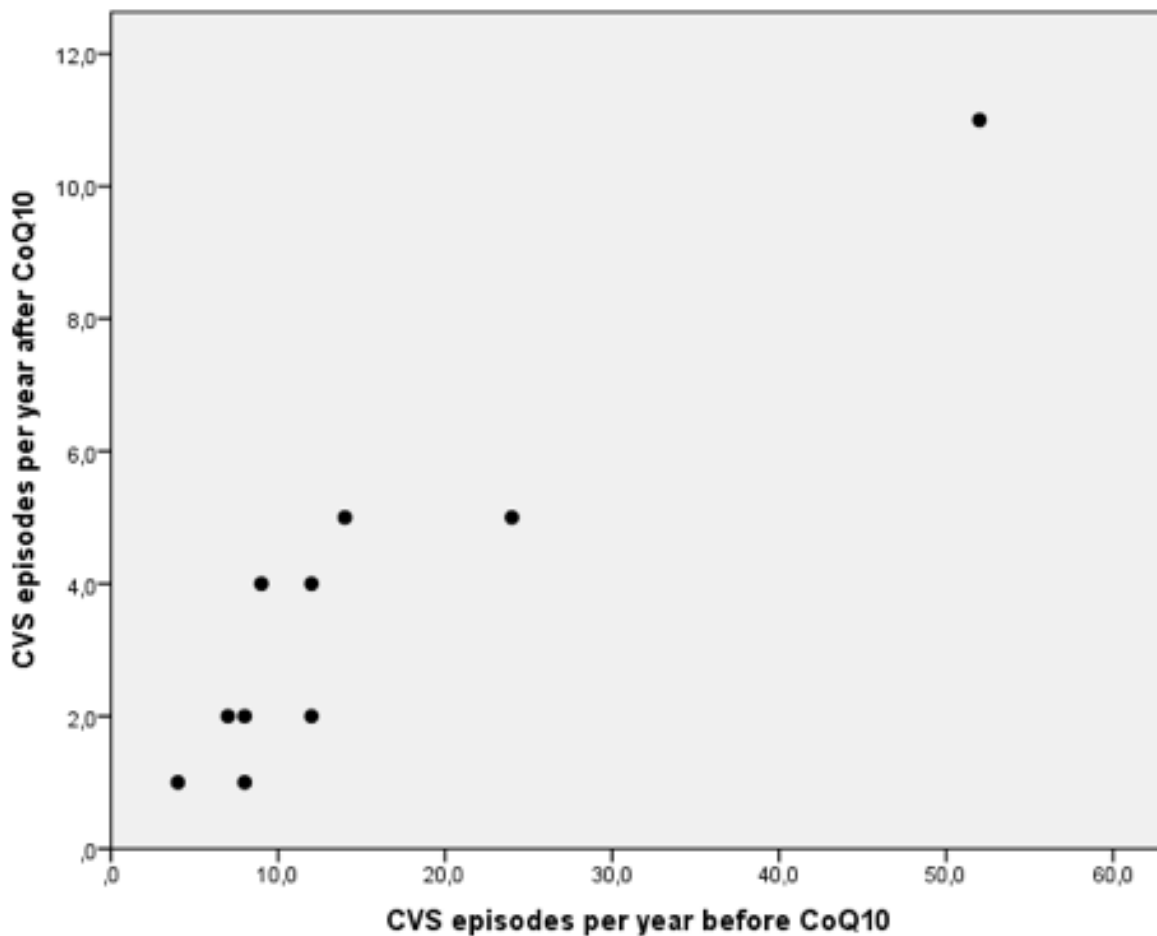


FIGURE 3 - *Corrélation linéaire entre le nombre de crises annuel avant et après l'introduction du CoQ10. $Rho = 0,891$; $p=0,001$*

La moitié (50%) des patients ont bénéficié d'au moins une hospitalisation avant l'introduction du CoQ10. Seuls deux patients (20%) étaient dans ce cas l'année suivant introduction du CoQ10. La diminution du nombre d'hospitalisation après introduction du traitement n'était pas statistiquement significative en raison du faible nombre de patients dans la cohorte : 0,50 [0,00 : 2,25] vs. 0,00 [0,00 : 0,50], $p=0,461$.

Sept familles (70%) ont rapporté une diminution de l'intensité des crises après introduction du CoQ10.

Aucune association n'a été retrouvée entre les antécédents de migraine personnels, paternels ou de la fratrie et les âges médians de début des symptômes, du diagnostic ou de début du traitement. Par contre, les enfants dont les mères étaient migraineuses (n=6) avaient un âge d'introduction du traitement significativement plus élevé comparés à ceux dont les mères n'étaient pas migraineuses : **12,29 ans [8,60 : 14,39] vs. 3,42 ans [1,69 : 9,52], p=0,038**. Les âges de début des symptômes et de diagnostic étaient également plus élevés chez ces enfants (respectivement : 9,29 ans [5,25 : 11,06] vs. 2,75 ans [0,48 : 7,59], p=0,067 et : 11,16 ans [8,60 : 13,85] vs. 3,42 [1,25 : 9,52], p=0,067).

Par ailleurs, toujours chez les enfants dont les mères étaient migraineuses, le délai médian entre le début des symptômes et le diagnostic et le délai médian entre le début des symptômes et l'introduction du CoQ10 étaient plus longs (respectivement : 1,92 ans [0,89 : 5,60] vs. 0,87 ans [0,35 : 2,14], p=0,257 et : 3,21 ans [0,89 : 5,89] vs. 1,16 ans [0,46 : 2,18], p=0,257).

Aucune variation des données auxologiques (poids, taille, IMC) n'a été retrouvée entre avant et après l'introduction du CoQ10.

6 familles de patients (60%) ont décrit, que rapidement après la fin de la crise, les enfants ressentait une importante sensation de faim. Ces enfants réclamaient alors un encas dont l'ingestion n'entraînait pas de récurrence des vomissements.

4 patients ont testé d'autres traitements pour leur SVC avant le CoQ10. Ces traitements étaient constitués de : Cyproheptadine, Esoméprazole et PREGESTIMIL® (patient n°2) ;

Amitriptyline (patient n°3) ; Topiramate, Pyridostigmine, Sumatriptan et Ibuprofène (patient n°4) ; Alginate de sodium (patient n°6). Ces traitements n'ont pas été efficaces et ont été interrompus avant la première consultation dans le Centre. Chez le patient n°4 suspect d'une maladie mitochondriale non identifiée, le CoQ10 a été introduit en association avec de la L-Carnitine et de la vitamine B1 – *d'autres cofacteurs mitochondriaux* – avec une efficacité remarquable sur le SVC. La vitamine B1 a été interrompue au bout d'un an sans récurrence de la symptomatologie. Dans tous les autres cas (90%), le CoQ10 était utilisé en monothérapie.

Le CoQ10 a été introduit à la posologie médiane de 9,5mg/kg/jour [8,60 : 10,00] en deux (20%) à trois (80%) prises quotidiennes.

Des effets indésirables ont été rapportés par deux familles. Le patient n°4 a ressenti des douleurs épigastriques modérées spontanément résolutive et sans récurrence à l'introduction du traitement. Le patient n°10, quant à lui, a connu un rash cutané cinq mois après le début du traitement. Ce rash a spontanément disparu et il n'y a pas eu de récurrence malgré le maintien du traitement. Ces effets indésirables ont été rapportés à la pharmacovigilance. Par ailleurs, deux familles ont déclaré un effet « ON/OFF » à l'interruption auto-médiquée du CoQ10. Les crises de vomissements ont subitement réapparues à l'arrêt du traitement et se sont immédiatement arrêtées à la réintroduction du CoQ10. La compliance thérapeutique était rapportée comme correcte chez les huit autres patients.

4. Discussion

Dans notre cohorte, une diminution significative du nombre annuel de crises de vomissements a été retrouvée avec un taux de réponse médian de 75% [65,48 : 79,00] et un faible nombre d'effets indésirables dont tous ont été spontanément résolutifs. L'efficacité du CoQ10 semble par ailleurs persister dans le temps. En effet, dans notre expérience, l'efficacité du CoQ10 se maintient y compris chez les patients traités pendant plusieurs années.

La conférence de consensus de 2008 sur le SVC de la Société Nord-Américaine de Gastro-Entérologie, Hépatologie et Nutrition Pédiatrique (24) a établi une classification des traitements habituels du SVC en fonction de leur pourcentage de réduction du nombre de crises. Les traitements que la conférence de consensus a retenus en 1^{ère} et 2^{ème} intention étaient ceux ayant obtenu des hauts taux de réponse chez au moins 10 patients. En comparaison, dans notre étude le CoQ10 semble au moins aussi efficace voire plus efficace que l'ensemble des thérapeutiques considérées (**TABLEAU 3**). En effet, le nombre annuel de crises a été réduit d'au moins 50% chez l'ensemble de nos 10 patients avec un profil d'effets secondaires nettement plus favorable.

Bien que la différence entre le nombre d'hospitalisations avant et après traitement par CoQ10 ne soit pas significative en raison de la petite taille de la cohorte, il est possible de noter qu'avant traitement 5 enfants (50%) ont nécessité d'une hospitalisation par an au moins contre 2 enfants (20%) seulement après introduction du traitement. Le nombre total d'hospitalisations pour vomissements avant traitement, tous patients confondus, est de 15 dans l'année précédant l'introduction du CoQ10 contre seulement 6 dans l'année qui suit l'introduction du traitement. Le nombre exact de journées d'hospitalisation n'a pu être déterminé en raison d'une impossibilité de récupérer un certain nombre de données dans les hôpitaux hors du CHRU de

Nancy. Dans notre expérience, le même bénéfice a pu être constaté en terme de diminution de l'absentéisme scolaire et des absences professionnelles pour les parents. Néanmoins, le caractère rétrospectif de l'étude n'a pas permis de quantifier cette diminution.

TABLEAU 3			
<i>Pourcentage de réduction des crises de SVC d'au moins 50% en fonction du traitement de fond utilisé (données de la conférence de consensus de 2008 sur le SVC)</i>			
Molécule	Nombre d'études sur la molécule	Nombre de patients toutes études confondues	Taux de réponse entre 50% et 100%
CoEnzyme Q10	Notre étude	10	100% (10/10)
Propranolol	4	101	65% (66/101)
Cyproheptadine	4	69	61% (42/69)
Amitryptiline	4	64	81% (52/64)
Pizotifène	1	20	75% (15/20)
Erythromycine	1	15	67% (10/15)

Le SVC appartient aux syndromes épisodiques associés aux migraines (3,5,8,84). Il est probable que la migraine classique (85,59) et le SVC (63,10) soient tous deux liés à une anomalie du métabolisme énergétique mitochondrial. Comme dans d'autres études (7,86), nous retrouvons dans notre cohorte une majorité d'enfant avec des antécédents maternels migraineux. L'une des familles a pu fournir un arbre généalogique présentant des syndromes migraineux de transmission maternelle sur quatre générations successives. Ces éléments renforcent l'hypothèse d'une origine mitochondriale du SVC. Par ailleurs, l'hypothèse d'un lien entre les syndromes migraineux et une anomalie du fonctionnement mitochondrial est confortée par plusieurs éléments :

- Du point de vue génétique, l'hérédité maternelle de la migraine a pu être démontrée (7,86,62) et certains polymorphismes de l'ADN_{mt} ont pu être associés tant à la migraine qu'au SVC (12-13,63) ;
- D'un point de vue histologique et biochimique, il existe des similarités entre les biopsies musculaires des patients atteints d'encéphalomyopathies mitochondriales et celles de patients migraineux (60-61) ;
- D'un point de vue pharmacologique, l'efficacité de plusieurs cofacteurs mitochondriaux (riboflavine, acide nicotinique, L-carnitine) a été prouvée dans la migraine et le SVC (64-66). Notre étude abonde dans ce sens en montrant une efficacité du CoQ10 en monothérapie chez 9 de nos patients et en association avec la L-carnitine et la thiamine (vitamine B1) chez un autre de nos patients.

Ce lien entre le SVC et un trouble d'origine mitochondrial permet d'expliquer le mécanisme physiopathologique de l'efficacité du CoQ10. En effet, le CoQ10 est un cofacteur essentiel de la chaîne respiratoire mitochondriale. Il permet le passage des électrons de haute énergie depuis les complexes I et II de la chaîne respiratoire vers le complexe III(54). Physiologiquement, l'activité du complexe II est saturée tandis que celle du complexe I dépend de la concentration en CoQ10 dans la membrane interne de la mitochondrie (54). Par conséquent, une augmentation même minime de cette concentration peut améliorer le fonctionnement de la chaîne respiratoire. Ceci pourrait constituer le mécanisme par lequel un apport exogène de CoQ10 parvient à améliorer la symptomatologie dans les myopathies et cardiomyopathies mitochondriales (54).

D'autres études ont prouvé l'efficacité du CoQ10 dans la migraine de l'adulte (67-68,70,87). Par ailleurs, deux autres études ont montré l'efficacité du CoQ10 en association avec d'autres traitements de premières lignes dans le SVC (28,83). Notre étude montre que le CoQ10 est

efficace en monothérapie à la posologie de 10mg/kg/jour. Notre expérience nous a également montré qu'une augmentation de la posologie à 15mg/kg/jour pouvait également améliorer la symptomatologie des patients présentant un SVC réfractaire à la posologie habituelle. Le traitement semble également plus efficace lorsqu'il est donné en trois prises par jour plutôt qu'en deux prises.

De façon inattendue, nos résultats montrent un âge de début des symptômes et un délai de diagnostic et de mise en route du traitement plus élevés chez les patients dont les mères sont migraineuses. Ces aspects n'ont, à notre connaissance, pas été décrits jusque là dans la littérature. L'augmentation du délai de diagnostic et de prise en charge thérapeutique peut être liée à une banalisation des symptômes par des parents habitués à la symptomatologie de leur propre syndrome migraineux. Ces éléments pourraient néanmoins provenir d'une fluctuation d'échantillonnage liée à la petite taille de la cohorte et mériteraient d'être évalués plus largement dans de nouvelles études.

Aucune variation des données auxologiques n'a été retrouvée. Néanmoins, l'IMC du patient n°5 qui présente le SVC le plus sévère (une crise par semaine) est passé de -2,4DS (Déviations Standards) à -0,3DS après un an de traitement.

D'après les données de la littérature, le CoQ10 a un profil d'effets indésirables très favorables (31). Dans notre étude, des effets indésirables ont été rapportés par deux familles. Ces effets secondaires étaient tous deux bénins et spontanément résolutifs. Le premier effet indésirable (douleurs épigastriques à l'introduction) constitue l'un des effets les plus fréquents du CoQ10 dans la littérature et était donc probablement lié au traitement. Le second (rash cutanée après 5 mois de traitement) a été considéré comme n'étant pas lié au CoQ10. Aucun effet indésirable

grave n'a été rapporté. D'après notre expérience, une diminution avec réaugmentation progressive de la posologie jusqu'à dose efficace permet d'éviter les douleurs épigastriques chez les patients sensibles.

La conférence de consensus de 2008 sur le SVC recommande l'utilisation du CoQ10 à la posologie de 10mg/kg/jour en deux à trois prises en association avec d'autres thérapeutiques de première ligne (24). Notre expérience a montré la possibilité d'augmenter la posologie à 15mg/kg/jour en cas de persistance des vomissements sans majoration des effets indésirables. Les méta-analyses n'ont pas retrouvé de majoration des effets indésirables, y compris graves, même en cas d'augmentation de posologie allant jusqu'à 1200mg/jour (38-39).

De façon intéressante, 6 familles sur 10 ont constaté qu'à la fin des crises les enfants avaient rapidement faim et réclamaient un encas. Cet aspect pourrait constituer un élément spécifique du SVC qui mériterait d'être confirmé dans des études à plus large échelle.

PARTIE III : PERSPECTIVES & CONCLUSIONS

1. Vers une extension de l'usage du CoEnzyme Q10 dans la migraine et les syndromes apparentés ?

1.1. Dans le SVC ?

Le SVC appartient à la famille nosologique des symptômes épisodiques associés aux migraines (3). L'hypothèse d'une dysfonction mitochondriale est évoquée pour faire le lien entre cette famille de symptômes et la migraine (10). Notre étude abonde dans ce sens en démontrant une efficacité du CoQ10 utilisé en monothérapie dans le traitement de fond du SVC. Cette efficacité devra être évaluée dans des études prospectives à plus large échelle. Compte tenu du profil d'effets indésirables extrêmement favorable de ce traitement, si cette efficacité est confirmée, la place du CoQ10 dans l'arsenal thérapeutique du SVC devra être réévaluée et sa prescription en première intention méritera d'être discutée.

1.2. Dans la migraine ?

Le même raisonnement s'applique quant à la place du CoQ10 dans la migraine sachant que son efficacité en traitement de fond chez l'adulte a été démontrée dans des essais ouverts (68-69) et dans un essai randomisé et contrôlé (67,70). Il est d'ailleurs aussi efficace associé à d'autres cofacteurs mitochondriaux (71) et certaines équipes l'utilisent dans la prophylaxie anti migraineuse chez la femme enceinte (72). Son efficacité dans la population pédiatrique méritera d'être évaluée mais ferait du CoQ10 un traitement de choix chez les enfants pour qui les effets secondaires des traitements classiques de la migraine sont encore plus problématiques que chez l'adulte.

1.3. Et les autres symptômes épisodiques associés aux migraines ?

L'ICHD-IIIbêta (*IHCD : International Classification of Headache Disease*) intègre également la migraine abdominale, le vertige paroxystique bénin et le torticolis paroxystique bénin dans la famille des syndromes épisodiques associés aux migraines (3). L'hypothèse d'une origine physiopathologique commune de ces troubles laisse à penser que des thérapeutiques similaires peuvent être utilisées. Aussi, des études évaluant l'efficacité du CoQ10 devront être menées dans le cadre de ces différentes pathologies.

Certains développements récents (88), suggèrent que les coliques pourraient également constituer un équivalent migraineux chez le nourrisson (3). Cette hypothèse, si elle venait à être confirmée, ouvre un pan jusqu'alors inexploré concernant les traitements possibles dans cette pathologie qui est actuellement une impasse pour les praticiens. Son profil de tolérance extrêmement favorable fait du CoQ10 un excellent candidat pour de nouvelles études sur le sujet.

2. Coût

Un comparatif de coût a été réalisé avec l'aide du service de pharmacie de CHRU de Nancy-Brabois (**TABLEAU 1**). Ce comparatif montre un surcoût en défaveur du CoQ10. Néanmoins, ce surcoût doit être mis en rapport avec le profil de sécurité extrêmement favorable du CoQ10. La réduction de l'absentéisme scolaire, des absences professionnelles parentales et du nombre d'hospitalisations mériteraient également d'être prise en compte dans la balance coût/bénéfice de ce traitement. En effet, le coût pour la collectivité d'une hospitalisation de deux jours et une nuit pour une crise de vomissements cycliques a été évalué à 559,04€ par le Département de l'Information Médical du CHRU de Nancy.

TABLEAU 1					
<i>Comparaison du coût de 365 jours de traitement : traitements de référence vs. CoEnzyme Q10</i>					
Enfant de 40kg	UBITEN[®]	LAROXYL[®]	PERIACTINE[®]	AVLOCARDYL[®]	SANMIGRAN[®]
	Ubiquinone	Amitriptyline	Cyproheptadine	Propranolol	Pitozifène
	Cp de 50mg	SB de 40mg/mL	Cp de 4mg	Cp de 40mg	Cp de 0,5mg
	10mg/kg/jour	0,5mg/kg/jour	0,5mg/kg/jour	1mg/kg/jour	1mg/jour
	3577,59€	39,41€	184,51€	4,68€	69,14€
Enfant de 20kg	UBITEN[®]	Non indiqué	PERIACTINE[®]	SYPROL[®]	SANMIGRAN[®]
	Ubiquinone		Cyproheptadine	Propranolol	Pitozifène
	SB 50mg/10mL		Cp de 4mg	SB 10mg/5mL	Cp de 0,5mg
	10mg/kg/jour		0,5mg/kg/jour	1mg/kg/jour	0,5mg/jour
	2221,10€	/	92,26€	506,83	34,57€

Par ailleurs, l'obtention d'une AMM pour une pathologie aussi fréquente que la migraine ou les coliques du nourrisson permettrait probablement une réduction des coûts dans le cadre de tarifs négociés avec la sécurité sociale. En effet, l'exemple du Propranolol également évoqué dans le

TABLEAU 2 montre un coût réduit d'un facteur 200 entre le SYPROL[®] sous ATU et l'AVLOCARDYL[®] sous AMM.

3. Information des médecins et des familles

Le SVC est une pathologie méconnue, y compris du corps médical. Comme d'autres études ont pu le rapporter, certains des patients de notre cohorte ont connu une errance diagnostique importante, des prescriptions médicamenteuses inadaptées ou ont pu être adressés à un psychologue voire à un pédopsychiatre sans que ces prises en charge ne se soient révélées efficaces sur leur symptomatologie.

Des spécialistes du SVC existent dans la plupart des Centres Hospitalo Universitaires. Néanmoins, pour que les patients atteints de SVC puissent leur être adressés, encore faut-il que la pathologie puisse être correctement diagnostiquée. Dans notre expérience, nous avons pu constater que le simple fait d'évoquer les éléments cliniques du SVC avec certains confrères leur a permis de se remémorer un voire deux de leurs jeunes patients qu'ils suivaient depuis plusieurs mois ou années pour des épisodes de vomissements à répétition sans savoir comment les traiter. Ces patients ont alors pu être adressés au Centre de Référence des Maladies Héréditaires du Métabolisme du CHRU de Nancy et bénéficier d'un traitement par CoQ10. Le « bouche-à-oreille » a également permis la diffusion de l'information, et aujourd'hui le Centre reçoit de plus en plus de patients présentant des SVC authentiques nécessitant un traitement.

L'information et la formation des médecins et des familles sur cette pathologie est donc primordiale pour qu'elle puisse être prise en charge de la meilleure façon possible.

4. Conclusion finale

Le syndrome de vomissements cycliques est une affection potentiellement sévère et handicapante avec un impact significatif sur la qualité de vie des patients. Il peut altérer le statut nutritionnel des enfants et est responsable d'un absentéisme scolaire important. Le CoEnzyme Q10 est un cofacteur mitochondrial essentiel au fonctionnement de la chaîne respiratoire. La supplémentation en CoEnzyme Q10 a déjà prouvé son efficacité dans la migraine de l'adulte et les résultats de notre étude suggèrent également une efficacité dans son utilisation en monothérapie dans le traitement de fond du SVC de l'enfant. Des études randomisées sur de plus larges cohortes devront confirmer nos résultats.

L'efficacité du CoEnzyme Q10 tant sur la migraine de l'adulte que sur le SVC de l'enfant laisse supposer que ce traitement pourrait être efficace dans d'autres pathologies du spectre migraineux, tout particulièrement en pédiatrie. Ainsi, des études devront être menées pour évaluer l'efficacité du CoEnzyme Q10 dans le traitement de fond de la migraine classique de l'enfant mais également dans la migraine abdominale, le vertige paroxystique bénin et le torticolis paroxystique bénin. Des études pourront enfin être menées pour évaluer l'efficacité du CoEnzyme Q10 dans les coliques du nourrisson dont les thérapeutiques actuelles demeurent décevantes et dont des travaux récents suggèrent qu'elles appartiendraient peut-être aussi aux syndromes épisodiques associés aux migraines.

L'usage du CoEnzyme Q10 en pédiatrie semble d'autant plus intéressant que les effets secondaires du CoEnzyme Q10 sont rares et bénins. L'ensemble des études réalisées sur le sujet tendent, en effet, à démontrer que le CoEnzyme Q10 est dépourvu d'effet indésirable grave.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Cuvellier J-C, Lépine A. [Childhood periodic syndromes]. Rev Neurol (Paris). juill 2010;166(6-7):574-83.
2. Pareek N, Fleisher DR, Abell T. Cyclic vomiting syndrome: what a gastroenterologist needs to know. Am J Gastroenterol. déc 2007;102(12):2832-40.
3. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia Int J Headache. juill 2013;33(9):629-808.
4. Li BU, Balint JP. Cyclic vomiting syndrome: evolution in our understanding of a brain-gut disorder. Adv Pediatr. 2000;47:117-60.
5. Lagman-Bartolome AM, Lay C. Pediatric migraine variants: a review of epidemiology, diagnosis, treatment, and outcome. Curr Neurol Neurosci Rep. juin 2015;15(6):34.
6. Winner P. Childhood periodic syndromes and migraine. Curr Pain Headache Rep. juin 2005;9(3):197-201.
7. Boles RG, Adams K, Li BUK. Maternal inheritance in cyclic vomiting syndrome. Am J Med Genet A. 15 févr 2005;133A(1):71-7.
8. Gelfand AA. Episodic Syndromes That May Be Associated With Migraine: A.K.A. « the Childhood Periodic Syndromes ». Headache. 3 août 2015;55(10):1358-64.

9. Gelfand AA. Infant Colic. *Semin Pediatr Neurol*. févr 2016;23(1):79-82.
10. Feillet F. Les vomissements cycliques de l'enfant, le point du vue du métabolicien. *Arch Pédiatrie*. 2012;19:188-9.
11. Younis S, Hougaard A, Vestergaard MB, Larsson HBW, Ashina M. Migraine and magnetic resonance spectroscopy: a systematic review. *Curr Opin Neurol*. 2017;30(3):246-62.
12. Boles RG, Zaki EA, Kerr JR, Das K, Biswas S, Gardner A. Increased prevalence of two mitochondrial DNA polymorphisms in functional disease: Are we describing different parts of an energy-depleted elephant? *Mitochondrion*. juill 2015;23:1-6.
13. Boles RG, Chun N, Senadheera D, Wong LJ. Cyclic vomiting syndrome and mitochondrial DNA mutations. *Lancet Lond Engl*. 1 nov 1997;350(9087):1299-300.
14. Nakade Y, Tsuchida D, Fukuda H, Iwa M, Pappas TN, Takahashi T. Restraint stress delays solid gastric emptying via a central CRF and peripheral sympathetic neuron in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. févr 2005;288(2):R427-432.
15. Taché Y. Cyclic vomiting syndrome: the corticotropin-releasing-factor hypothesis. *Dig Dis Sci*. août 1999;44(8 Suppl):79S-86S.
16. Hikita T, Kodama H, Ogita K, Kaneko S, Nakamoto N, Mimaki M. Cyclic Vomiting Syndrome in Infants and Children: A Clinical Follow-Up Study. *Pediatr Neurol*. avr 2016;57:29-33.
17. Kothare SV. Efficacy of flunarizine in the prophylaxis of cyclical vomiting syndrome

and abdominal migraine. *Eur J Paediatr Neurol EJPN Off J Eur Paediatr Neurol Soc.* 2005;9(1):23-6.

18. Shin M, Douglass LM, Milunsky JM, Rosman NP. The Genetics of Benign Paroxysmal Torticollis of Infancy: Is There an Association With Mutations in the CACNA1A Gene? *J Child Neurol.* 9 mars 2016;31(8):1057-61.

19. Lee J, Wong SA, Li BUK, Boles RG. NextGen nuclear DNA sequencing in cyclic vomiting syndrome reveals a significant association with the stress-induced calcium channel (RYR2). *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc.* juill 2015;27(7):990-6.

20. Abell TL, Kim CH, Malagelada JR. Idiopathic cyclic nausea and vomiting--a disorder of gastrointestinal motility? *Mayo Clin Proc.* déc 1988;63(12):1169-75.

21. Haghghat M, Dehghani SM, Shahramian I, Imanieh MH, Teimouri A, Noori NM. Combination of erythromycin and propranolol for treatment of childhood cyclic vomiting syndrome: a novel regimen. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2015;8(4):270-7.

22. Hirano M. Mitochondrial Neurogastrointestinal Encephalopathy Disease. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJ, et al., éditeurs. *GeneReviews(®)* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cité 29 nov 2017]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1179/>

23. Lucarelli S, Corrado G, Pelliccia A, D'Ambrini G, Cavaliere M, Barbato M, et al. Cyclic vomiting syndrome and food allergy/intolerance in seven children: a possible association. *Eur J Pediatr.* mai 2000;159(5):360-3.

24. Li BUK, Lefevre F, Chelimsky GG, Boles RG, Nelson SP, Lewis DW, et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition consensus statement on the diagnosis and management of cyclic vomiting syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* sept 2008;47(3):379-93.
25. Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, Shulman RJ, Staiano A, van Tilburg M. Functional Disorders: Children and Adolescents. *Gastroenterology.* 15 févr 2016;150:1262-79.
26. Li BU, Misiewicz L. Cyclic vomiting syndrome: a brain-gut disorder. *Gastroenterol Clin North Am.* sept 2003;32(3):997-1019.
27. Clouse RE, Sayuk GS, Lustman PJ, Prakash C. Zonisamide or levetiracetam for adults with cyclic vomiting syndrome: a case series. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* janv 2007;5(1):44-8.
28. Boles RG. High degree of efficacy in the treatment of cyclic vomiting syndrome with combined co-enzyme Q10, L-carnitine and amitriptyline, a case series. *BMC Neurol.* 2011;11:102.
29. Cristofori F, Thapar N, Saliakellis E, Kumaraguru N, Elawad M, Kiparissi F, et al. Efficacy of the neurokinin-1 receptor antagonist aprepitant in children with cyclical vomiting syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* août 2014;40(3):309-17.
30. PDQ Integrative, Alternative, and Complementary Therapies Editorial Board. Coenzyme Q10 (PDQ®): Health Professional Version. In: *PDQ Cancer Information Summaries* [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002 [cité 12 nov 2017].

Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65890/>

31. Baggio E, Gandini R, Plancher AC, Passeri M, Carmosino G. Italian multicenter study on the safety and efficacy of coenzyme Q10 as adjunctive therapy in heart failure. CoQ10 Drug Surveillance Investigators. *Mol Aspects Med.* 1994;15 Suppl:s287-294.
32. Acosta MJ, Vazquez Fonseca L, Desbats MA, Cerqua C, Zordan R, Trevisson E, et al. Coenzyme Q biosynthesis in health and disease. *Biochim Biophys Acta.* août 2016;1857(8):1079-85.
33. Hodges S, Hertz N, Lockwood K, Lister R. CoQ10: could it have a role in cancer management? *BioFactors Oxf Engl.* 1999;9(2-4):365-70.
34. Feigin A, Kieburz K, Como P, Hickey C, Claude K, Abwender D, et al. Assessment of coenzyme Q10 tolerability in Huntington's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* mai 1996;11(3):321-3.
35. Landbo C, Almdal TP. Interaction between warfarin and coenzyme Q10. *Ugeskr Laeger.* 25 mai 1998;160(22):3226-7.
36. Engelsen J, Nielsen JD, Hansen KFW. Effect of Coenzyme Q10 and Ginkgo biloba on warfarin dosage in patients on long-term warfarin treatment. A randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over trial. *Ugeskr Laeger.* 28 avr 2003;165(18):1868-71.
37. Henriksen JE, Andersen CB, Hother-Nielsen O, Vaag A, Mortensen SA, Beck-Nielsen H. Impact of ubiquinone (coenzyme Q10) treatment on glycaemic control, insulin requirement and well-being in patients with Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* avr

1999;16(4):312-8.

38. Hathcock JN, Shao A. Risk assessment for coenzyme Q10 (Ubiquinone). *Regul Toxicol Pharmacol RTP*. août 2006;45(3):282-8.

39. Hidaka T, Fujii K, Funahashi I, Fukutomi N, Hosoe K. Safety assessment of coenzyme Q10 (CoQ10). *BioFactors Oxf Engl*. 2008;32(1-4):199-208.

40. Bonakdar RA, Guarneri E. Coenzyme Q10. *Am Fam Physician*. 15 sept 2005;72(6):1065-70.

41. Teran E, Hernandez I, Nieto B, Tavera R, Ocampo JE, Calle A. Coenzyme Q10 supplementation during pregnancy reduces the risk of pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. avr 2009;105(1):43-5.

42. Desbats MA, Lunardi G, Doimo M, Trevisson E, Salviati L. Genetic bases and clinical manifestations of coenzyme Q10 (CoQ 10) deficiency. *J Inherit Metab Dis*. janv 2015;38(1):145-56.

43. Ahmadvand H, Ghasemi-Dehnoo M. Antiatherogenic, hepatoprotective, and hypolipidemic effects of coenzyme Q10 in alloxan-induced type 1 diabetic rats. *ARYA Atheroscler*. juill 2014;10(4):192-8.

44. CoEnzyme Q10. In: Wikipédia [Internet]. 2016 [cité 14 févr 2018]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Coenzyme_Q10&oldid=131891123

45. Karnkowska A, Vacek V, Zubàcova Z, Treitli SC, Petrzekova R, Eme L, et al. A Eukaryote without a Mitochondrial Organelle. *Curr Biol* CB. 23 mai 2016;26(10):1274-84.
46. Sparaco M, Feleppa M, Lipton RB, Rapoport AM, Bigal ME. Mitochondrial dysfunction and migraine: evidence and hypotheses. *Cephalalgia Int J Headache*. avr 2006;26(4):361-72.
47. Yan Z, Lira VA, Greene NP. Exercise training-induced regulation of mitochondrial quality. *Exerc Sport Sci Rev*. juill 2012;40(3):159-64.
48. CAU P, SEÏTE R. La mitochondrie. In: *Cours de biologie cellulaire*. 4ème édition. Ellipses; p. 238-67.
49. Mitochondrie. In: Wikipédia [Internet]. 2018 [cité 14 févr 2018]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Mitochondrie&oldid=145323445>
50. Andersson SGE, Karlberg O, Canbäck B, Kurland CG. On the origin of mitochondria: a genomics perspective. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 29 janv 2003;358(1429):165-177; discussion 177-179.
51. Birky CW. The inheritance of genes in mitochondria and chloroplasts: laws, mechanisms, and models. *Annu Rev Genet*. 2001;35:125-48.
52. DiMauro S, Schon EA. Mitochondrial respiratory-chain diseases. *N Engl J Med*. 26 juin 2003;348(26):2656-68.
53. François Feillet, Schmitt E, Gherardi R, Bonnemains C. Maladies mitochondriales. *EMC - Pédiatrie - Mal Infect*. 2013;9(1):1-12.

54. Littarru GP, Tiano L. Bioenergetic and antioxidant properties of coenzyme Q10: recent developments. *Mol Biotechnol.* sept 2007;37(1):31-7.
55. Folkers K, Osterborg A, Nylander M, Morita M, Mellstedt H. Activities of vitamin Q10 in animal models and a serious deficiency in patients with cancer. *Biochem Biophys Res Commun.* 19 mai 1997;234(2):296-9.
56. Folkers K, Hanioka T, Xia LJ, McRee JT, Langsjoen P. Coenzyme Q10 increases T4/T8 ratios of lymphocytes in ordinary subjects and relevance to patients having the AIDS related complex. *Biochem Biophys Res Commun.* 30 avr 1991;176(2):786-91.
57. Constantinescu R, McDermott MP, Dicenzo R, de Blicke EA, Hyson HC, Beal MF, et al. A randomized study of the bioavailability of different formulations of coenzyme Q(10) (ubiquinone). *J Clin Pharmacol.* déc 2007;47(12):1580-6.
58. Deichmann R, Lavie C, Andrews S. Coenzyme q10 and statin-induced mitochondrial dysfunction. *Ochsner J.* 2010;10(1):16-21.
59. Yorns WR, Hardison HH. Mitochondrial dysfunction in migraine. *Semin Pediatr Neurol.* sept 2013;20(3):188-93.
60. Montagna P, Sacquegna T, Martinelli P, Cortelli P, Bresolin N, Moggio M, et al. Mitochondrial abnormalities in migraine. Preliminary findings. *Headache.* août 1988;28(7):477-80.
61. Uncini A, Lodi R, Di Muzio A, Silvestri G, Servidei S, Lugaresi A, et al. Abnormal brain and muscle energy metabolism shown by ³¹P-MRS in familial hemiplegic migraine. *J*

Neurol Sci. avr 1995;129(2):214-22.

62. Lemos C, Alonso I, Barros J, Sequeiros J, Pereira-Monteiro J, Mendonça D, et al. Assessing risk factors for migraine: differences in gender transmission. PLoS One. 2012;7(11):e50626.

63. Zaki EA, Freilinger T, Klopstock T, Baldwin EE, Heisner KRU, Adams K, et al. Two common mitochondrial DNA polymorphisms are highly associated with migraine headache and cyclic vomiting syndrome. Cephalalgia Int J Headache. juill 2009;29(7):719-28.

64. Boehnke C, Reuter U, Flach U, Schuh-Hofer S, Einhäupl KM, Arnold G. High-dose riboflavin treatment is efficacious in migraine prophylaxis: an open study in a tertiary care centre. Eur J Neurol. juill 2004;11(7):475-7.

65. Prousky J, Seely D. The treatment of migraines and tension-type headaches with intravenous and oral niacin (nicotinic acid): systematic review of the literature. Nutr J. 26 janv 2005;4:3.

66. Van Calcar SC, Harding CO, Wolff JA. L-carnitine administration reduces number of episodes in cyclic vomiting syndrome. Clin Pediatr (Phila). avr 2002;41(3):171-4.

67. Sándor PS, Di Clemente L, Coppola G, Saenger U, Fumal A, Magis D, et al. Efficacy of coenzyme Q10 in migraine prophylaxis: a randomized controlled trial. Neurology. 22 févr 2005;64(4):713-5.

68. Rozen TD, Oshinsky ML, Gebeline CA, Bradley KC, Young WB, Shechter AL, et al. Open label trial of coenzyme Q10 as a migraine preventive. Cephalalgia Int J Headache. mars

2002;22(2):137-41.

69. Shoeibi A, Olfati N, Soltani Sabi M, Salehi M, Mali S, Akbari Oryani M. Effectiveness of coenzyme Q10 in prophylactic treatment of migraine headache: an open-label, add-on, controlled trial. *Acta Neurol Belg*. 26 sept 2016;117(1):103-9.

70. Dahri M, Tarighat-Esfanjani A, Asghari-Jafarabadi M, Hashemilar M. Oral coenzyme Q10 supplementation in patients with migraine: Effects on clinical features and inflammatory markers. *Nutr Neurosci*. 3 janv 2018;1-9.

71. Gaul C, Diener H-C, Danesch U, Migravent® Study Group. Improvement of migraine symptoms with a proprietary supplement containing riboflavin, magnesium and Q10: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *J Headache Pain*. 2015;16:516.

72. Airola G, Allais G, Castagnoli Gabellari I, Rolando S, Mana O, Benedetto C. Non-pharmacological management of migraine during pregnancy. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*. juin 2010;31 Suppl 1:S63-65.

73. Giordano N, Senesi M, Mattii G, Battisti E, Villanova M, Gennari C. Polymyositis associated with simvastatin. *Lancet Lond Engl*. 31 mai 1997;349(9065):1600-1.

74. Ghirlanda G, Oradei A, Manto A, Lippa S, Uccioli L, Caputo S, et al. Evidence of plasma CoQ10-lowering effect by HMG-CoA reductase inhibitors: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Pharmacol*. mars 1993;33(3):226-9.

75. Becue L. Le coenzyme Q10 a-t-il un intérêt comme adjuvant du traitement par statines ? *Sci Pharm [Internet]*. 2013; Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00926255>

76. Jankowski J, Korzeniowska K, Cieślewicz A, Jabłeczka A. Coenzyme Q10 - A new player in the treatment of heart failure? *Pharmacol Rep PR*. oct 2016;68(5):1015-9.
77. Wong A-P, Niedzwiecki A, Rath M. Myocardial energetics and the role of micronutrients in heart failure: a critical review. *Am J Cardiovasc Dis*. 2016;6(3):81-92.
78. Damian MS, Ellenberg D, Gildemeister R, Lauermann J, Simonis G, Sauter W, et al. Coenzyme Q10 combined with mild hypothermia after cardiac arrest: a preliminary study. *Circulation*. 9 nov 2004;110(19):3011-6.
79. Ho MJ, Li ECK, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of coenzyme Q10 for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 3 mars 2016;3:CD007435.
80. Negida A, Menshawy A, El Ashal G, Elfouly Y, Hani Y, Hegazy Y, et al. Coenzyme Q10 for Patients with Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2016;15(1):45-53.
81. Yang X, Zhang Y, Xu H, Luo X, Yu J, Liu J, et al. Neuroprotection of Coenzyme Q10 in Neurodegenerative Diseases. *Curr Top Med Chem*. 2016;16(8):858-66.
82. Brezin F, Wiedemann A, Feillet F. [Cyclic vomiting syndrome in children]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr*. 22 sept 2017;
83. Boles RG, Lovett-Barr MR, Preston A, Li BU, Adams K. Treatment of cyclic vomiting syndrome with co-enzyme Q10 and amitriptyline, a retrospective study. *BMC Neurol*. 2010;10:10.

84. Li BU, Murray RD, Heitlinger LA, Robbins JL, Hayes JR. Is cyclic vomiting syndrome related to migraine? *J Pediatr.* mai 1999;134(5):567-72.
85. Markley HG. CoEnzyme Q10 and riboflavin: the mitochondrial connection. *Headache.* oct 2012;52 Suppl 2:81-7.
86. Boles RG, Adams K, Ito M, Li BUK. Maternal inheritance in cyclic vomiting syndrome with neuromuscular disease. *Am J Med Genet A.* 1 août 2003;120A(4):474-82.
87. Bianchi A, Salomone S, Caraci F, Pizza V, Bernardini R, D'Amato CC. Role of magnesium, coenzyme Q10, riboflavin, and vitamin B12 in migraine prophylaxis. *Vitam Horm.* 2004;69:297-312.
88. Gelfand AA, Goadsby PJ, Allen IE. The relationship between migraine and infant colic: a systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia Int J Headache.* janv 2015;35(1):63-72.



Reçu le :
11 décembre 2016
Accepté le :
15 août 2017

Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Le syndrome des vomissements cycliques de l'enfant

Cyclic vomiting syndrome in children

F. Brezin^a, A. Wiedemann^a, F. Feillet^{a,*,b}

^a Service de médecine infantile I, CHU Nancy-Brabois, rue du Morvan, 54500 Vandœuvre-Lès-Nancy, France

^b Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, CHU Nancy-Brabois, rue du Morvan, 54500 Vandœuvre-Lès-Nancy, France

Summary

Cyclic vomiting syndrome (CVS) is a misrecognized and probably underdiagnosed disease that can affect up to 1.9% of the pediatric population and can occupy 15% of these children's time. It is characterized by acute attacks of vomiting, occurring with such a strict frequency that some parents can predict the date of their child's next attack. The pathophysiology of CVS is unclear, although the literature recognizes a common origin with migraine headaches, which has the same acute and prophylactic treatment. CVS is now included in the larger group of diseases called "episodic symptoms related to migraine" previously known as "childhood periodic syndromes." To distinguish between real CVS and other differential diagnoses can challenge the clinician. Additional investigations must be considered in accordance with the clinical presentation. Appropriate management of CVS should lead to an improvement in quality of life and school attendance.

© 2017 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

Décrit pour la première fois en 1806 [1,2], le syndrome des vomissements cycliques (SVC) est une affection mal connue et probablement sous-diagnostiquée appartenant à l'entité

Résumé

Le syndrome des vomissements cycliques (SVC) est une affection méconnue du corps médical et probablement sous-diagnostiquée qui peut toucher jusqu'à 1,9 % de la population pédiatrique et affecter jusqu'à 15 % du temps de vie de ces enfants. Elle se manifeste par des crises de vomissement, survenant avec une périodicité parfois si précise que certains parents sont en mesure de prédire la date de la prochaine crise de leur enfant. Sa physiopathologie n'est pas totalement élucidée, bien que la littérature abonde dans le sens d'une origine commune avec la migraine dont il partage les traitements de crise et de fond ainsi qu'une part probable d'hérédité mitochondriale. Le SVC fait d'ailleurs désormais partie de la grande famille nosologique des « symptômes épisodiques associés aux migraines », anciennement appelés les « syndromes périodiques de l'enfance ». L'enjeu pour le praticien est de distinguer un SVC authentique d'un autre diagnostic différentiel potentiellement grave. Les examens complémentaires sont orientés en fonction de la symptomatologie. Une prise en charge adaptée permettra une nette amélioration de la qualité de vie des enfants et une diminution de l'absentéisme scolaire.

© 2017 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

nosologique plus large des symptômes épisodiques associés aux migraines [3] qui se manifestent par des crises de vomissement, survenant à intervalles souvent très réguliers et séparées par des périodes où l'enfant est totalement asymptomatique.

2. Épidémiologie

L'incidence annuelle est de 3 nouveaux cas pour 100 000 enfants. La prévalence du SVC est estimée, selon

* Auteur correspondant.
e-mail : f.feillet@chru-nancy.fr (F. Feillet).

les études, entre 0,04 et 1,9 % [1]. Le SVC a été décrit dans toutes les ethnies mais survient plus fréquemment dans la population caucasienne [2]. Les filles sont plus souvent touchées que les garçons (60/40). Ce syndrome, parfois très invalidant, se développe le plus souvent chez des enfants d'âge scolaire, mais peut aussi toucher le nourrisson comme le jeune adulte. Le SVC peut affecter de 5 à 15 % du temps de vie d'un enfant, occasionne en moyenne en 24 jours d'absence à l'école par an et son coût de santé annuel moyen a été estimé à 17 035 \$ [4].

3. Symptômes épisodiques associés aux migraines

L'expression « désordre périodique de l'enfance » a été employée pour la première fois en 1933 [1]. Elle désignait des accès récurrents et inexplicables de fièvre, céphalée, vomissements et douleurs abdominales. Des études ont par la suite montré que les syndromes périodiques de l'enfance constituent des équivalents migraineux [5,6]. L'International Classification of Headache Disorders (ICHD) dans sa dernière version ICHD-3 bêta [3] publiée en 2013 substitue désormais l'expression « syndromes périodiques de l'enfance » par « symptômes épisodiques associés aux migraines » laissant sous-entendre qu'il ne s'agit pas d'une spécificité exclusivement pédiatrique. Les points communs entre la migraine et ces syndromes sont nombreux. Les symptômes rencontrés dans le cadre des syndromes périodiques sont très fréquents dans les accès typiques de migraine. De façon symétrique, les céphalées sont fréquemment associées aux syndromes périodiques. Les antécédents familiaux de migraine, particulièrement maternels, sont fréquents chez les patients atteints d'un syndrome périodique [7]. Enfin, la transformation d'un syndrome périodique de l'enfant en un authentique syndrome migraineux chez l'adulte concernerait environ les trois quarts des patients. Les deux entités ont également en commun leurs facteurs déclenchants et leurs traitements.

À ce jour, les syndromes périodiques de l'enfance regroupent quatre syndromes [1,3] :

- le torticolis paroxystique bénin est une dyskinésie paroxystique rarissime qui se caractérise par des accès récurrents et stéréotypés de torticolis associés ou non à des vomissements ou à une ataxie ;
- le vertige paroxystique bénin qui se caractérise par des accès de vertige d'apparition brutale associé à un sentiment de peur et d'anxiété et à une ataxie franche ;
- la migraine abdominale qui se caractérise par des douleurs abdominales invalidantes d'apparition brutale associées à une anorexie, une pâleur, des nausées ou des vomissements ;
- et le SVC qui se caractérise par des crises de vomissement, survenant à intervalles souvent très réguliers et séparés

par des périodes où l'enfant est totalement asymptomatique.

Certains développements récents suggèrent que les coliques du nourrisson pourraient également appartenir à cette entité [8,9]. L'ICHD-3 bêta fait d'ailleurs apparaître dans son appendice les coliques du nourrisson comme pouvant faire partie des symptômes épisodiques associés aux migraines [3], aux côtés de l'hémiplégie alternante de l'enfance ou de la migraine vestibulaire.

4. Physiopathologie

Plusieurs hypothèses étiologiques sont évoquées et il est probable que tous les SVC ne soient pas tous liés à une même origine physiopathologique mais soient plutôt d'origine multifactorielle.

4.1. Équivalent migraineux

Il semble exister un lien important entre SVC et migraine [5,8]. Ce lien est basé sur une symptomatologie commune, une association significative des deux troubles chez certains individus ou dans leurs familles et sur l'efficacité relative des traitements antimigraineux dans le SVC. Les études sur le SVC ont montré l'existence d'un terrain migraineux familial d'hérédité maternelle dans 39 à 81 % des cas selon les séries [7]. L'hypothèse d'une dysfonction du métabolisme énergétique mitochondriale, déjà largement discutée dans la migraine, pourrait faire le lien entre ces deux affections [10].

4.2. Anomalies mitochondriales

Dans la migraine, des anomalies de signal en RM-spectroscopie (phosphore) seraient en faveur d'une réduction de la disponibilité énergétique en rapport avec des anomalies mitochondriales [11]. De plus, des variants du DNA mitochondrial ont été mis en évidence dans les migraines [12] comme dans le SVC [13]. Les données actuelles ne permettent cependant pas de déterminer si ces anomalies sont à l'origine du SVC ou si elles sont la conséquence d'une autre pathologie sous-jacente qui serait elle-même à l'origine des vomissements [2].

4.3. Hypothèse neuro-endocrinienne

La *corticotropin releasing hormone* (CRH) produite au niveau de l'hypothalamus stimule la sécrétion d'adrénocorticotropine (ACTH) par l'hypophyse permettant ainsi une activation de l'axe adrénocorticotrope en réponse au stress. La corticolibérine (CRH) a par ailleurs un effet activateur sur le locus ceruleus et sur les motoneurons inhibiteurs du noyau moteur dorsal du nerf vague avec pour corolaire une augmentation du tonus adrénérgique et une inhibition de la motricité gastrique aboutissant à l'apparition des nausées et de vomissements

[2]. Le rythme circadien de l'axe corticotrope expliquerait la prédominance matinale des crises et la réponse corticotrope en situation de stress expliquerait que celui-ci soit un facteur déclenchant des crises. Cette hypothèse n'est cependant que faiblement reprise dans la littérature et repose sur de rares expérimentations animales [10], sur des déductions empiriques [14] et n'est étayée que par quelques rapports de cas sporadiques. Une étude a retrouvé des taux d'ACTH et d'hormone antidiurétique (ADH) élevés durant des crises de vomissements cycliques [15], mais ces hormones s'élevant naturellement en situation de stress, il est difficile de savoir si cette élévation est la cause ou la conséquence de la crise. Enfin, des études ont permis de montrer des anomalies du système sympathique dans certains SVC [16].

4.4. Anomalies des canaux ioniques

Certains auteurs suggèrent que le SVC serait lié à une anomalie portant sur les canaux calciques. Cela expliquerait que la flunarizine qui possède une activité antagoniste calcique sélective soit efficace dans 57 % des cas sur le SVC [17]. Certains cas de torticolis paroxystique bénin sont, par ailleurs, associés à une mutation du gène *CACNA1A* [18] codant pour la principale sous-unité du pore alpha-1 qui est le principal canal calcique voltage-dépendant. Il est possible que des variants génétiques de ces canaux ioniques [19] participent à la genèse de certains SVC.

4.5. Anomalie de la motilité intestinale

Certaines études ont montré qu'il pouvait exister des troubles de la motilité intestinale durant la phase asymptomatique chez les patients atteints d'un SVC [20]. L'utilisation de l'érythromycine comme prokinétique semble d'ailleurs avoir un effet bénéfique sur le nombre de vomissements lors des crises [21]. Il est intéressant de noter que des anomalies de la motilité intestinale sont également décrites dans certaines pathologies mitochondriales [22].

4.6. Origine allergique

Une étude a tenté de faire un lien entre SVC et allergie alimentaire [23]. L'effectif de cette étude était cependant extrêmement faible et cette hypothèse n'a pas été reprise dans la littérature par la suite.

5. Clinique

5.1. Critères diagnostics

Plusieurs définitions du SVC existent [3,24]. Bien que légèrement différentes dans leur forme, elles reprennent toutes globalement les mêmes items. Le SVC est un diagnostic fondé sur un faisceau d'arguments cliniques et toutes ces définitions insistent sur le fait que les vomissements ne peuvent pas être attribués à un autre trouble, ce qui implique que le SVC doit rester un diagnostic d'élimination. La définition la plus récente est issue de la Classification de Rome IV [25] (Tableau 1).

5.2. Déroulement de la crise

L'évolution d'un SVC est stéréotypée chez un même enfant et constitue un cycle qui se divise entre une période inter critique et une période de crise qui se décompose elle-même en trois phases :

- la phase prodromale débute par une sensation de malaise mal définie accompagnée d'une douleur abdominale débutante, d'une léthargie ou d'une apathie, et se poursuit par des signes neurovégétatifs (nausées, pâleur, hypotonie, hypersalivation) avec ou sans photo-phonophobies. Classiquement, l'enfant est encore capable de prendre un traitement par voie orale à cette phase ;
- la phase émétique avec des vomissements intenses, nombreux devenant souvent bilieux et associés à divers signes neurovégétatifs (nausées irrépessibles, anorexie, hypersalivation, douleurs abdominales, céphalées, pâleur cutanée, photo-phonophobie, hypersudation, tachycardie, hypertension artérielle ou fébricule). L'enfant est apathique, irritable, recherche le calme et l'isolement et présente une incapacité totale à effectuer les actions courantes la vie quotidienne. Cette phase peut être prolongée et entretenue par une cétose de jeûne contre laquelle l'utilisation de soluté glucosé par voie intraveineuse peut être nécessaire ;
- la phase de récupération où la sensation de nausée diminue jusqu'à disparaître avec retour à l'état de santé initial. Cette phase débute classiquement par l'endormissement de l'enfant, celui-ci retrouvant un appétit et des apports alimentaires normaux au décours de la crise.

Tableau 1

Critères diagnostiques du syndrome des vomissements cycliques selon la classification de Rome IV.

Crises de vomissements répondant à tous les critères suivants

Au moins 2 épisodes durant les 6 derniers mois de nausée intenses et continues associées à des vomissements paroxystiques durant de quelques heures à quelques jours

Les épisodes sont stéréotypés chez chaque patient

Les épisodes sont séparés de quelques semaines à quelques mois avec un retour à l'état de santé initial entre les épisodes

Après une évaluation médicale adaptée, les symptômes ne peuvent être attribués à un autre trouble

5.3. Évolution sur le long terme

Comme son nom l'indique, le SVC évolue sur un mode cyclique dont le rythme peut être incroyablement constant, laissant supposer un probable mécanisme chronobiologique non encore élucidé de ce syndrome. Certains parents connaissent parfaitement le « cycle » de leur enfant et sont en mesure de prédire avec une précision déroutante les dates de survenue des crises de vomissement. L'âge médian de disparition des crises est de 10 ans sachant que 75 % des cas évoluent vers un authentique syndrome migraineux [26]. Plus rarement, le SVC peut persister à l'âge adulte [1]. Dans une minorité des cas, le syndrome peut totalement disparaître.

5.4. Facteurs déclenchants

Le rythme des cycles peut néanmoins être accéléré par des facteurs déclenchants [2]. Il peut s'agir de stress psychologiques positifs (début des vacances, période de grande excitation) ou négatifs, physiques ou infectieux. Parmi les autres facteurs déclenchants, on retrouve des aliments et des facteurs diététiques déclenchants, l'épuisement physique, le manque de sommeil, le mal des transports et la période menstruelle [24].

6. Diagnostics différentiels et bilans à réaliser

Le SVC est un diagnostic d'élimination. Les examens à visée étiologique doivent permettre au praticien de différencier un SVC idiopathique authentique des autres diagnostics différentiels potentiellement graves mais également traitables de ce syndrome [1,2,24] (Tableau 2). Ils doivent être indiqués en fonction de l'histoire de chaque enfant et du contexte dans lequel est survenu le SVC. Une fois réalisés, et négatifs, ils ne devront pas être répétés. Certains spécialistes du SVC sont en

mesure de traiter sans effectuer de bilan étiologique exhaustif. Pour les autres, des examens sont recommandés et un diagnostic différentiel doit toujours être éliminé.

6.1. Chez l'enfant âgé de moins de 2 ans

Le SVC doit, encore plus que chez les autres enfants, rester un diagnostic d'élimination, les pathologies chirurgicales et métaboliques étant fréquentes à cet âge. Dans ce cas :

- il n'existe pas de rythme clairement défini dans la survenue des crises ;
- il existe des signes ou symptômes associés aux crises de vomissements ;
- il n'y a pas d'amélioration clinique après deux mois d'un traitement de fond bien conduit.

La conduite à tenir devant une symptomatologie de SVC est résumée dans la Fig. 1.

6.2. Chez tous les enfants

Tout enfant suspect de SVC doit bénéficier au moment d'une crise d'un bilan sanguin de base comprenant ionogramme (Na⁺, K⁺, Cl⁻, HCO₃⁻), glycémie capillaire et veineuse, urée et créatinine et ammoniémie. Si le patient présente une hyponatrémie ou une hypoglycémie, alors une pathologie surrénalienne ou un trouble de la bêta oxydation des acides gras devront être éliminés. Une hyperammoniémie isolée devra faire rechercher un trouble du cycle de l'urée. Si ces examens sont normaux et en l'absence d'autres éléments cliniques d'orientation un traitement symptomatique du SVC pourra alors être proposé au patient.

En cas d'échec de ce traitement ou si d'autres signes sont associés aux vomissements, il convient de poursuivre le bilan étiologique. Les autres examens complémentaires sont alors orientés en fonction des signes et symptômes associés aux crises de SVC.

Tableau 2
Diagnostics différentiels du syndrome des vomissements cycliques.

Troubles gastro-intestinaux	Obstruction intestinale chronique, atteintes inflammatoires, atteintes hépatobiliaires, reflux gastro-œsophagien, erreurs diététiques
Infectieux	Parasitose digestive
Origine allergique	Allergie aux protéines de lait de vache, autres allergies alimentaires, maladie cœliaque, syndrome d'entérocolite induite par les protéines alimentaires
Troubles endocriniens	Décompensation d'une insuffisance surrénale chronique, phéochromocytome
Intoxications	Saturnisme, syndrome d'hyperémèse cannabinoïde, effet secondaire pharmacologique
Troubles métaboliques	Déficit du cycle de l'urée, acidurie organique, amino-acidopathie, mitochondriopathie, hypercalcémie, déficit de la bêta-oxydation des acides gras, fructosémie, galactosémie, porphyrie. . .
Spectre migraineux	Migraine, migraine abdominale
Troubles neurologiques	Épilepsie, hypertension intracrânienne, dysautonomie familiale, maltraitance (Syndrome de Silverman, enfant secoué)
Origine psychogène ou psychiatrique	Troubles psychotiques, troubles conversifs, anorexie mentale, syndrome de Münchhausen éventuellement par procuration

6.2.1. Vomissements bilieux, douleur abdominale aiguë, hématurie

Bien que ces signes soient fréquents chez les enfants, y compris ceux présentant un SVC typique, ils doivent impérativement faire éliminer des pathologies médicales et chirurgicales potentiellement graves. Les examens recommandés sont les suivants : dosage de la lipase, des transaminases et des gamma-GT (gamma glutamyl-transpeptidase); échographie abdomino-pelvienne ou scanner abdomino-pelvien.

L'hématurie peut parfois survenir lors d'une crise de SVC mais est alors d'abondance faible à modérée. Une hématurie importante ou une symptomatologie chronique entre les crises doit faire supposer une pathologie sous-jacente. Une fibroscopie œsogastroduodénale doit alors être discutée.

La porphyrie aiguë intermittente peut mimer une crise de vomissements cycliques. Elle est cependant rare et accompagnée par des troubles neurologiques ou psychiques.

Le diagnostic est fait par le dosage urinaire de l'acide delta aminolévulinique et du porphobilinogène.

6.2.2. Crises provoquées par une affection intercurrente, un jeûne prolongé ou un apport protéique important

Certaines maladies métaboliques peuvent provoquer des vomissements qui suivent généralement un apport protéique important ou une phase de catabolisme induite par une affection aiguë ou un jeûne. Bien que les déficits enzymatiques sévères soient généralement découverts en période néonatale, les déficits partiels peuvent être découverts chez les enfants plus grands. Aussi, les crises de vomissement déclenchées par une affection intercurrente, le jeûne ou une charge protéique doivent faire réaliser un bilan métabolique, idéalement en période de crise (Fig. 1). Si ce bilan est anormal, il est préférable d'adresser rapidement le patient à un spécialiste des maladies héréditaires du métabolisme.

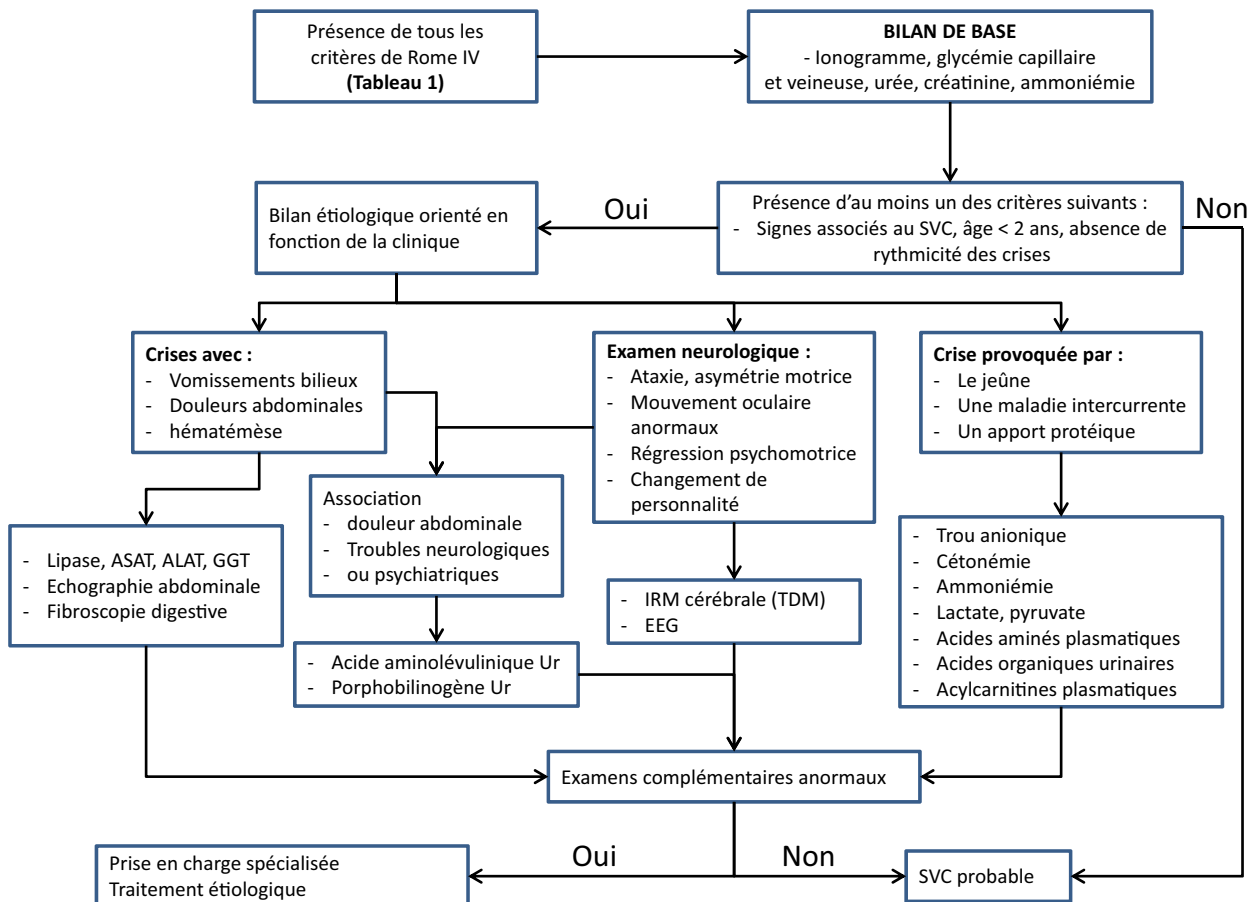


Figure 1. Arbre décisionnel des examens complémentaires à réaliser dans le syndrome des vomissements cycliques (SVC). IRM : imagerie par résonance magnétique ; EEG : électroencéphalogramme ; TDM : tomodensitométrie ; ALAT : alanine aminotransférase ; ASAT : aspartate aminotransférase ; GGT : gamma glutamyl-transpeptidase ; Ur : urinaire.

6.2.3. Anomalies de l'examen neurologique

La présence de signes neurologiques focaux ou progressifs tels que l'apparition d'une ataxie, de mouvements oculaires anormaux, d'une asymétrie motrice, d'un trouble de la marche, d'une stagnation ou d'une régression psychomotrice, ou d'un changement de personnalité doit faire rechercher une hypertension intracrânienne, une maladie métabolique ou une forme d'épilepsie partielle. Il faut alors réaliser un électro-encéphalogramme et une imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale (à défaut un scanner).

7. Traitement

La prise en charge est personnalisée et est fonction de la phase du SVC dans laquelle l'enfant se trouve. Elle se compose de mesures hygiéno-diététiques et de traitements médicamenteux [1,2,24].

7.1. Traitement de la crise

À la phase prodromale ou à la phase émétique précoce, un traitement à base de triptans, sétrons, aprépitant ou de neuroleptiques hypnotiques instauré de façon aussi précoce que possible peut arrêter la crise. Les médicaments utilisables et leurs posologies sont résumés dans le Tableau 3. À la phase émétique, lorsque les vomissements deviennent incoercibles, alors un traitement symptomatique comprenant les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les antiacides, les inhibiteurs de la pompe à protons ou les inhibiteurs de l'enzyme de conversion peut être instaurer en fonction de

la symptomatologie. Il faut également prévenir et traiter la déshydratation et les troubles hydroélectrolytiques par l'administration intra veineuse de solutés adaptés. Les solutés glucosés (5 %, voire 10 %) sont à mettre en place de façon systématique afin de casser la cétose de jeûne qui entretient les vomissements.

7.2. Traitement de fond

Entre les crises, un traitement de fond peut être envisagé si les épisodes gênent de façon significative la vie quotidienne de l'enfant et de sa famille (fréquence et sévérité des crises, nécessité d'hospitalisations itératives, retentissement nutritionnel, absentéisme scolaire, absentéisme professionnel pour les parents. . .).

7.2.1. Mesures hygiéno-diététiques et éviction des facteurs déclenchants

Pendant la période intercritique où l'enfant est asymptomatique, de simples changements de modes de vie peuvent entraîner une amélioration de la symptomatologie tant sur le plan de la fréquence que de la sévérité des crises. Ces changements se caractérisent par l'éviction du stress, du manque de sommeil, du jeûne et des aliments déclenchants éventuels. Des thérapies cognitives et comportementales de réassurance peuvent également être proposées. Le diagnostic positif de SVC peut à lui seul améliorer la situation en faisant comprendre au patient qu'il est victime d'une pathologie somatique bien réelle et non pas d'un trouble psychiatrique.

Tableau 3
Options thérapeutiques devant une crise de syndrome des vomissements cycliques.

Molécule	Posologie [voie d'administration]	Précautions d'emploi et effets indésirables
<i>Prise en charge ambulatoire</i>		
Sumatriptan IMIGRANE®	10 à 20 mg en une seule prise par 24 h [PN]	Âge > 12 ans ; vertige, somnolence, paresthésie, nausée, vomissement, sensation de lourdeur ou d'oppression
Ondansétron ZOPHREN®	0,15 mg/kg toutes les 4 à 6 h (max 8 mg/dose ; max 32 mg/j) [PO] 1 suppo/12 h si P > 50 kg [IR]	Cytolyse hépatique, Céphalée
Aprépitant EMEND®	Jour 1 : 125 mg (si P > 20 kg) ; 80 mg (si P < 20 kg) Jours 2 et 3 : 80 mg (si P > 15 kg) ; 40 mg (si P < 15 kg) [PO]	Céphalée, hoquet, cytolys hépatique
<i>Prise en charge hospitalière</i>		
Ondansétron ZOPHREN®	0,15 à 0,4 mg/kg toutes les 4 à 6 h (max 20 mg/dose ; max 32 mg/j) [IV]	Cytolyse hépatique, Céphalée
Granisétron KYTRIL®	10 à 40 µg/kg/dose espacée d'au moins 10 min (max 3 mg/dose ; max 9 mg/j) [IV]	Cytolyse hépatique, Céphalée
Chlorpromazine LARGACTIL®	0,5 à 1 mg/kg/6 h [IV] (étudié uniquement en association à la diphenidramine IV qui n'est pas disponible en France)	Réaction anxieuse, somnolence, syndrome extrapyramidal, convulsion, allongement du QT

PN : per nasal ; PO : per os ; IR : intrarectal ; IV : intraveineux.

Tableau 4**Options thérapeutiques dans le traitement de fond du syndrome des vomissements cycliques.**

Molécule	Posologie	Précautions d'emploi
<i>1^{re} intention</i>		
Cyproheptadine PERIACTINE [®]	0,25 à 0,5 mg/kg/j en deux à trois prises	Âge < 5 ans Action sédatrice, effet orexigène
Amitriptyline LAROXYL [®]	Début à 0,25 à 0,5 mg/kg/j en 2 à 3 prises. Augmentation progressive par palier jusque 1 à 1,5 mg/kg/j	Âge > 5 ans Allongement du QT, effet sédatif, constipation, modification du comportement
<i>2^e intention</i>		
Pizotifène SANMIGRAN [®]	0,5 à 1 mg/j le soir	Idem que l'amitriptyline mais peut être utilisé chez l'enfant de moins de 5 ans
Propranolol AVLOCARDYL [®] , SYPROL [®]	0,25 à 1 mg/kg/j en deux à trois prises par jour	Bradycardie, réduction de la tolérance à l'effort. Contre-indiqué en cas d'asthme
<i>3^e intention</i>		
Association de traitements de 1 ^{re} ou 2 ^e intention en privilégiant l'amitriptyline		
Phénobarbital GARDENAL [®] , KANEURON [®]	2 mg/kg le soir	Effets sédatifs et cognitifs majeurs
Acide valproïque DEPAKINE [®] , MICROPAKINE [®]	15 à 25 mg/kg en deux prises	Risque métabolique
Gabapentine NEURONTIN [®]	15 à 30 mg/kg/j	
<i>4^e intention</i>		
L-carnitine LEVOCARNIL [®]	50 à 100 mg/kg/j en deux à trois prises	Recommandé uniquement en association
Co-enzyme Q10 UBITEN [®]	5 à 10 mg/kg/j en deux à trois prises	Recommandé uniquement en association
Topiramate EPITOMAX [®]	3 à 8 mg/kg/j en deux prises	

7.2.2. Traitement médicamenteux

Si, malgré les mesures hygiéno-diététiques, les épisodes surviennent fréquemment et sont assez sévères pour occasionner des hospitalisations répétées et un absentéisme scolaire, alors un traitement pharmacologique prophylactique de fond est recommandé (Tableau 4). La plupart des thérapeutiques médicamenteuses sont prescrites hors Autorisation de mise sur le marché (AMM) et ont des effets secondaires non négligeables, ce qui implique que leur prescription doit être réalisée par un spécialiste rompu à la prise en charge des SVC.

En 1^{re} intention, la cyproheptadine (antihistaminique H₁) si l'enfant a 5 ans ou moins et l'amitriptyline (antidépresseur tricyclique) chez l'enfant de plus de 5 ans.

En 2^e intention, le propranolol (bêta-bloquant) ou le pizotifène (antidépresseur tricyclique) quel que soit l'âge de l'enfant.

En 3^e intention :

- association de deux traitements cités précédemment avec augmentation du risque d'effets secondaires potentiels ; en privilégiant tout particulièrement l'association de l'amitriptyline avec un autre traitement ;

- les autres anticonvulsivants comme le phénobarbital, le valproate de sodium ou la gabapentine sont également proposés ;
- le zonisamide et le lévétiracétam [27] semblent efficaces mais n'ont été étudiés que chez l'adulte.

Ces traitements ont néanmoins un grand nombre d'effets secondaires et certains nécessitent une vérification des taux sanguins. Dans l'idéal, le recours à des spécialistes rompus à l'usage de ces thérapeutiques est conseillé.

En 4^e intention, le topiramate est proposé bien que seule son action contre la migraine classique a pour l'instant été démontrée. La L-carnitine ou le coenzyme Q10 en association avec un des autres traitements précédemment cités ont également été proposés [28]. Les antagonistes du récepteur de la neurokinine-1 (aprépitant) efficace en aiguë aurait également une efficacité dans le cadre d'un traitement prophylactique [29].

8. Conclusion

Le SVC est une affection potentiellement sévère et handicapante avec un impact non négligeable sur la qualité de vie.

Elle peut altérer l'état nutritionnel de l'enfant et engendrer un absentéisme scolaire important. Si l'on peut affirmer qu'il existe un lien entre ce syndrome et la migraine, des recherches complémentaires devront se pencher sur la physiopathologie de ces deux entités de sorte à adapter au mieux le traitement de fond qui reste encore aujourd'hui imparfait.

Financement

Pas d'aide financière.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Cuvellier JC, Lepine A. Les syndromes périodiques de l'enfance. *Rev Neurol* 2010;166:574–83.
- [2] Pareek N, Fleisher DR, Abell T. Cyclic vomiting syndrome: what a gastroenterologist needs to know. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2832–40.
- [3] Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013;33:629–808.
- [4] Li BU, Balint JP. Cyclic vomiting syndrome: evolution in our understanding of a brain-gut disorder. *Adv Pediatr* 2000;47:117–60.
- [5] Lagman-Bartolome AM, Lay C. Pediatric migraine variants: a review of epidemiology, diagnosis, treatment, and outcome. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2015;15:34.
- [6] Winner P. Childhood periodic syndromes and migraine. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2005;9:197–201.
- [7] Boles RG, Adams K, Li BU. Maternal inheritance in cyclic vomiting syndrome. *Am J Med Genet A* 2005;133A:71–7.
- [8] Gelfand AA. Episodic syndromes that may be associated with migraine: A.K.A. "the childhood periodic syndromes". *Headache* 2015;55:1358–64.
- [9] Gelfand AA. Infant colic. *Semin Pediatr Neurol* 2016;23:79–82.
- [10] Nakade Y, Tsuchida D, Fukuda H, et al. Restraint stress delays solid gastric emptying via a central CRF and peripheral sympathetic neuron in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005;288:R427–32.
- [11] Younis S, Hougaard A, Vestergaard MB, et al. Migraine and magnetic resonance spectroscopy: a systematic review. *Curr Opin Neurol* 2017;30:246–62.
- [12] Boles RG, Zaki EA, Kerr JR, et al. Increased prevalence of two mitochondrial DNA polymorphisms in functional disease: are we describing different parts of an energy-depleted elephant? *Mitochondrion* 2015;23:1–6.
- [13] Boles RG, Chun N, Senadheera D, et al. Cyclic vomiting syndrome and mitochondrial DNA mutations. *Lancet* 1997;350:1299–1300.
- [14] Tache Y. Cyclic vomiting syndrome: the corticotropin-releasing-factor hypothesis. *Dig Dis Sci* 1999;44:795–865.
- [15] Hikita T, Kodama H, Ogita K, et al. Cyclic vomiting syndrome in infants and children: a clinical follow-up study. *Pediatr Neurol* 2016;57:29–33.
- [16] To J, Issenman RM, Kamath MV. Evaluation of neurocardiac signals in pediatric patients with cyclic vomiting syndrome through power spectral analysis of heart rate variability. *J Pediatr* 1999;135:363–6.
- [17] Kothare SV. Efficacy of flunarizine in the prophylaxis of cyclical vomiting syndrome and abdominal migraine. *Eur J Paediatr Neurol* 2005;9:23–6.
- [18] Shin M, Douglass LM, Milunsky JM, et al. The genetics of benign paroxysmal torticollis of infancy: is there an association with mutations in the CACNA1A gene? *J Child Neurol* 2016;31:1057–61.
- [19] Lee J, Wong SA, Li BU, et al. NextGen nuclear DNA sequencing in cyclic vomiting syndrome reveals a significant association with the stress-induced calcium channel (RYR2). *Neurogastroenterol Motil* 2015;27:990–6.
- [20] Abell TL, Kim CH, Malagelada JR. Idiopathic cyclic nausea and vomiting — a disorder of gastrointestinal motility? *Mayo Clin Proc* 1988;63:1169–75.
- [21] Haghghat M, Dehghani SM, Shahramian I, et al. Combination of erythromycin and propranolol for treatment of childhood cyclic vomiting syndrome: a novel regimen. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2015;8:270–7.
- [22] Hirano M. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. *Mitochondrial neurogastrointestinal encephalopathy disease*. Seattle (WA): GeneReviews(R); 1993.
- [23] Lucarelli S, Corrado G, Pelliccia A, et al. Cyclic vomiting syndrome and food allergy/intolerance in seven children: a possible association. *Eur J Pediatr* 2000;159:360–3.
- [24] Li BU, Lefevre F, Chelimsky GG, et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition consensus statement on the diagnosis and management of cyclic vomiting syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;47:379–93.
- [25] Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, et al. Functional disorders: children and adolescents. *Gastroenterology* 2016;150:1262–79.
- [26] Li BU, Misiewicz L. Cyclic vomiting syndrome: a brain-gut disorder. *Gastroenterol Clin North Am* 2003;32:997–1019.
- [27] Clouse RE, Sayuk GS, Lustman PJ, et al. Zonisamide or levetiracetam for adults with cyclic vomiting syndrome: a case series. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:44–8.
- [28] Boles RG. High degree of efficacy in the treatment of cyclic vomiting syndrome with combined co-enzyme Q10, l-carnitine and amitriptyline, a case series. *BMC Neurol* 2011;11:102.
- [29] Cristofori F, Thapar N, Saliakellis E, et al. Efficacy of the neurokinin-1 receptor antagonist aprepitant in children with cyclical vomiting syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:309–17.

PLOS ONE

Efficacy of Coenzyme Q10 in a cohort of 10 children with cyclic vomiting syndrome (CVS).

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Article Type:	Research Article
Full Title:	Efficacy of Coenzyme Q10 in a cohort of 10 children with cyclic vomiting syndrome (CVS).
Short Title:	Coenzyme Q10 abd cyclic vomiting syndrome
Corresponding Author:	François Feillet Children's hospital of Nancy Vandoeuvre les Nancy, FRANCE
Keywords:	Cyclic vomiting syndrome; coenzyme Q10; periodic syndromes, episodic syndromes related to migraine; mitochondria
Abstract:	<p>Background Cyclic vomiting syndrome (CVS) is an underdiagnosed condition which belongs to the family of episodic syndromes related to migraine. Present treatments have partial efficacy and have potential severe side effects (Amitriptyline, Cyproheptadine, Propranolol...). Considering the published data about the presence of mtDNA variants in CVS, we tried CoenzymeQ10 (CoQ10) in monotherapy in 10 patients with CVS.</p> <p>Objective This work prospectively assesses the safety and efficacy of CoQ10 on the frequency (evaluated by the number of CVS crisis the year before and the year after treatment prescription) and severity (subjectively evaluated by parents) of CVS crisis.</p> <p>Results Our study shows a significant efficacy of CoQ10 in CVS. 100 % of our 10 patients respond to COQ10 treatment. CoQ10 lowered the median frequency (crises/year) of vomiting after one year of treatment (before vs under treatment: 10.50 [7.75:16.50] vs 3.00 [1.75:5.00]; p=0.005) with very few and benign side effects. The most severe patient needed an association with propranolol to obtain efficacy of CVS.</p> <p>Conclusion CVS is a severe condition which can impair the life of patients and of their family. We demonstrate the efficacy of CoQ10 to prevent the crisis of CVS. Considering the excellent safety profile of this treatment, CoQ10 could be the first line treatment of CVS. These findings should be confirmed in a multicentre study.</p>
Order of Authors:	<p>François Feillet</p> <p>François Brezin</p> <p>Jeremy Do Cao</p> <p>Eliane Albuissou</p> <p>André Giesenfeld</p> <p>Arnaud Wiedemann</p> <p>Emeline Renard</p>
Opposed Reviewers:	
Additional Information:	
Question	Response
Financial Disclosure	The author(s) received no specific funding for this work.
Please describe all sources of funding	- 109 -

that have supported your work. **This information is required for submission and will be published with your article, should it be accepted.** A complete funding statement should do the following:

Include **grant numbers and the URLs** of any funder's website. Use the full name, not acronyms, of funding institutions, and use initials to identify authors who received the funding.

Describe the role of any sponsors or funders in the study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript. If the funders had **no role** in any of the above, include this sentence at the end of your statement: "*The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.*"

However, if the study was **unfunded**, please provide a statement that clearly indicates this, for example: "*The author(s) received no specific funding for this work.*"

* typeset

Competing Interests

You are responsible for recognizing and disclosing on behalf of all authors any competing interest that could be perceived to bias their work, acknowledging all financial support and any other relevant financial or non-financial competing interests.

Do any authors of this manuscript have competing interests (as described in the [PLOS Policy on Declaration and Evaluation of Competing Interests](#))?

If yes, please provide details about any and all competing interests in the box below. Your response should begin with this statement: *I have read the journal's policy and the authors of this manuscript have the following competing interests:*

If no authors have any competing interests to declare, please enter this statement in the box: "*The authors have declared that no competing interests*

The authors have declared that no competing interests exist.

<p>exist."</p> <p>* typeset</p>	
<p>Ethics Statement</p> <p>You must provide an ethics statement if your study involved human participants, specimens or tissue samples, or vertebrate animals, embryos or tissues. All information entered here should also be included in the Methods section of your manuscript. Please write "N/A" if your study does not require an ethics statement.</p> <p>Human Subject Research (involved human participants and/or tissue)</p> <p>All research involving human participants must have been approved by the authors' Institutional Review Board (IRB) or an equivalent committee, and all clinical investigation must have been conducted according to the principles expressed in the Declaration of Helsinki. Informed consent, written or oral, should also have been obtained from the participants. If no consent was given, the reason must be explained (e.g. the data were analyzed anonymously) and reported. The form of consent (written/oral), or reason for lack of consent, should be indicated in the Methods section of your manuscript.</p> <p>Please enter the name of the IRB or Ethics Committee that approved this study in the space below. Include the approval number and/or a statement indicating approval of this research.</p> <p>Animal Research (involved vertebrate animals, embryos or tissues)</p> <p>All animal work must have been conducted according to relevant national and international guidelines. If your study involved non-human primates, you must provide details regarding animal welfare and steps taken to ameliorate suffering; this is in accordance with the recommendations of the Weatherall report, "The use of non-human primates in research." The relevant guidelines followed and the committee that approved the study should be identified in the ethics</p>	<p>This study was approved by the Ethics Comity of Nancy University Hospital and was registered at the French data protection authority (Commission Nationale Informatique et Libertés, N°CNIL R2017-04). We obtained written consent from all patients and families.</p> <p style="text-align: center;">- 111 -</p>

<p>statement.</p> <p>If anesthesia, euthanasia or any kind of animal sacrifice is part of the study, please include briefly in your statement which substances and/or methods were applied.</p> <p>Please enter the name of your Institutional Animal Care and Use Committee (IACUC) or other relevant ethics board, and indicate whether they approved this research or granted a formal waiver of ethical approval. Also include an approval number if one was obtained.</p> <p>Field Permit</p> <p>Please indicate the name of the institution or the relevant body that granted permission.</p>	
<p>Data Availability</p> <p>PLOS journals require authors to make all data underlying the findings described in their manuscript fully available, without restriction and from the time of publication, with only rare exceptions to address legal and ethical concerns (see the PLOS Data Policy and FAQ for further details). When submitting a manuscript, authors must provide a Data Availability Statement that describes where the data underlying their manuscript can be found.</p> <p>Your answers to the following constitute your statement about data availability and will be included with the article in the event of publication. Please note that simply stating 'data available on request from the author' is not acceptable. If, however, your data are only available upon request from the author(s), you must answer "No" to the first question below, and explain your exceptional situation in the text box provided.</p> <p>Do the authors confirm that all data underlying the findings described in their manuscript are fully available without restriction?</p>	<p>Yes - all data are fully available without restriction</p>
<p>Please describe where your data may be found, writing in full sentences. Your answers should be entered into the box below and will be published in the form you provide them, if your manuscript is accepted. If you are copying our sample</p>	<p>All data are available in the files of these patients in Nancy University hospital, France.</p>

text below, please ensure you replace any instances of **XXX** with the appropriate details.

If your data are all contained within the paper and/or Supporting Information files, please state this in your answer below. For example, "All relevant data are within the paper and its Supporting Information files."

If your data are held or will be held in a public repository, include URLs, accession numbers or DOIs. For example, "All **XXX** files are available from the **XXX** database (accession number(s) **XXX**, **XXX**)." If this information will only be available after acceptance, please indicate this by ticking the box below. If neither of these applies but you are able to provide details of access elsewhere, with or without limitations, please do so in the box below. For example:

"Data are available from the **XXX** Institutional Data Access / Ethics Committee for researchers who meet the criteria for access to confidential data."

"Data are from the **XXX** study whose authors may be contacted at **XXX**."

* typeset

Additional data availability information:

Dear Editor,

We would like to submit our paper entitled:

Efficacy of Coenzyme Q10 in a cohort of 10 children with cyclic vomiting syndrome (CVS).

We showed in this paper that coenzyme Q10 is efficient and safe in our cohort of patients, with 100 % of patients who respond to this treatment with a significant decrease in the number of vomiting crises without significant side effects.

This work is not submitted in another journal, and this is the first submission for publication of this study. This work has been declared at Clinicaltrial.gov (NCT03295760).

It has never been shown in any meeting either by poster or oral communication.

We hope that you will consider this work for publication, as it is the first study showing the efficacy of CoQ10 as the first line treatment in CVS. There is no conflict of interest for any of the authors of this work (there was no sponsor for this work) and all ethical requirements have been fulfilled for this work. All authors certify that they have read and approved this manuscript for submission and have met the criteria for authorship. The corresponding author confirms that he has full access to all the data of this study and has final responsibility for the decision to submit for publication.

Sincerely,

Pr François Feillet

Efficacy of Coenzyme Q10 in a cohort of 10 children with cyclic vomiting syndrome (CVS).

AUTHORS

- 1. François BREZIN**; resident; Centre for Metabolic Disease, Nancy Children's University Hospital, France; no financial assistance or conflict of interest
- 2. Jeremy DO CAO**; resident; Centre for Metabolic Disease, Nancy Children's University Hospital, France; no financial assistance or conflict of interest
- 3. Eliane ALBUISSON**; PhD; Data management, Statistic, UMDS, Nancy University Hospital, France; no financial assistance or conflict of interest
- 4. André GIESENFELD**; PD; Pharmacy Department, Nancy University Hospital, France; no financial assistance or conflict of interest
- 5. Arnaud WIEDEMANN**; MD; Centre for Metabolic Disease, Nancy Children's Hospital (CHRU Nancy), France; no financial assistance or conflict of interest
- 6. Emeline RENARD**; MD; Centre for Metabolic Disease, Nancy Children's Hospital (CHRU Nancy), France; no financial assistance or conflict of interest
- 7. François FEILLET**; PhD; Centre for Metabolic Disease, Nancy Children's Hospital (CHRU Nancy), France; no financial assistance or conflict of interest

CORRESPONDING AUTHOR : François FEILLET

CHRU Nancy, Hôpital d'enfant

4, rue du Morvan F-54500 VANDOEUVRE-LES-NANCY

Tel: 00 33 3 83 15 47 96 Fax: 00 33 0 3 83 15 79 88 Mail: f.feillet@chru-nancy.fr

KEY WORDS: Cyclic vomiting syndrome; coenzyme Q10; periodic syndromes, episodic syndromes related to migraine; mitochondria

REPRINTS: There are no reprints

ABSTRACT

Background

Cyclic vomiting syndrome (CVS) is an underdiagnosed condition which belongs to the family of episodic syndromes related to migraine. Present treatments have partial efficacy and have potential severe side effects (Amitriptyline, Cyproheptadine, Propranolol...). Considering the published data about the presence of mtDNA variants in CVS, we tried CoenzymeQ10 (CoQ10) in monotherapy in 10 patients with CVS.

Objective

To prospectively assess the safety and efficacy of CoQ10 on the frequency (evaluated by the number of CVS crisis the year before and the year after treatment prescription) and severity (subjectively evaluated by parents) of CVS crisis.

Results

Our study shows a significant efficacy of CoQ10 in CVS. 100 % of our 10 patients respond to CoQ10 treatment. CoQ10 lowered the median frequency (crises/year) of vomiting after one year of treatment (before vs under treatment: 10.50 [7.75:16.50] vs 3.00 [1.75:5.00]; $p=0.005$) with very few and benign side effects. The most severe patient needed an association with propranolol to obtain efficacy of CVS.

Conclusion

CVS is a severe condition which can impair the life of patients and of their family. We demonstrate the efficacy of CoQ10 to prevent the crisis of CVS. Considering the excellent safety profile of this treatment, CoQ10 could be the first line treatment of CVS. These findings should be confirmed in a multicenter study.

INTRODUCTION

First described in 1806[1, 2], Cyclic Vomiting Syndrome (CVS) is still an underdiagnosed condition which belongs to the larger family of episodic syndromes related to migraines[3]. The latest Rome IV classification[4] defines CVS as stereotypical episodes of vomiting regarding onset (acute) and duration (less than 1 week), with 2 or more episodes in the past 6 months, occurring at least 1 week apart, with return to baseline health between episodes and which cannot be attributed to another condition. Its prevalence is estimated at 1.9% in children[1]. Some authors have evaluated this condition as being responsible for as much as 24 missed-school days per year for these children, or 15% of their childhood time, with an estimated yearly cost of \$17,035[5]. First and second-choice prophylactic treatments (Amitriptyline, Cyproheptadine, Propranolol, Pizotifen) are similar to migraine therapies and could have severe potential side effects[6]. Some relations have been shown between migraine and mitochondrial DNA (mtDNA) variants[7] and CoQ10 has been shown efficient in the prevention of migraine in adults[8]. Boles published in 1997 an increased prevalence of two mitochondrial DNA polymorphisms in patients with CVS[9, 10] leading them to try Coenzyme Q10 (CoQ10) in association with other first-line treatments[11, 12]. CoQ10 is a mitochondrial cofactor with a very favorable side effects profile[13].

Considering these findings, we decided to try CoQ10 in monotherapy as the first line treatment of CVS. We evaluate the efficacy of this treatment by studying the difference in the number of vomiting crises between the year before and the year after CoQ10 treatment initiation. The secondary objectives were the evaluation of CVS episodes' intensity, the safety data of CoQ10 and its cost compared to standard treatments.

METHODS

Study design: We conducted a monocentric, observational, retrospective study of a cohort of children diagnosed for CVS and treated by CoQ10 in the reference center for inborn errors of metabolism of Nancy, France. ClinicalTrials.gov number, NCT03295760.

Population: Eligible criteria were: diagnosis for CVS, age under 18 years, treatment by CoQ10 treatment for duration of at least one year. There was no exclusion criterion.

Data collection: We recorded the data of all patients followed for CVS in our center (n=10) treated for at least one year by CoQ10 between 2012 and 2016. Inclusions were retrospective and data were collected from patients' medical records. All data were anonymized. We collected familial and patient medical history, auxological data (weight, height and body mass index (BMI)) and the characteristics of CVS (age of onset of symptoms, of diagnosis, of treatment by CoQ10, number of episodes per year and intensity of episodes). The statistical analysis was performed between data of the year before and the year following the initiation of CoQ10 treatment. We also collected the number of hospitalizations related to vomiting crises before and after treatment, and the safety data.

Objectives: The primary objective was to demonstrate a reduction of the number of vomiting crises after treatment. The secondary objectives were the evaluation of the number of hospitalizations before and after treatment, the episodes' intensity, the long-term efficacy for patients treated more than one year, the nutritional recovery estimated by weight, height and BMI evolution and CoQ10 safety data.

Statistical analyses: Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics v22 (IBM Corp.). According to their nature and distributions, variables were expressed with median [IQR (interquartile range)] or frequencies and percentages. The non-parametric Wilcoxon signed-rank test was used to compare two related samples as before and after the use of CoQ10. Mann-Whitney U test, Chi-2/Fisher's exact test and Spearman's Rho were also used. The statistical significance level was set at 5%.

Ethics: This study was approved by the Ethics Comity of Nancy University Hospital and was registered at the French data protection authority (Commission Nationale Informatique et Libertés, N°CNIL R2017-04). We obtained written consent from all patients and families.

RESULTS

We identified 10 patients followed for CVS during the reporting period and who were treated by CoQ10 (Table 1) with a median posology of 9.5mg/kg/day [8.60:10.00], divided in two or three doses a day (bid: 20%; tid: 80%). Before being referred to our center, one patient was seen by a pediatric endocrinologist and a pediatric allergist (patient n°2); another was seen by a pediatric gastroenterologist, a child and adolescent psychiatrist and a psychologist (patient n°4). Other patients were directly referred by their general practitioners. Half of the families report a so regular cycle between crises that they can predict with an amazing precision the date of the next crisis.

We found a history of migraine in 60% of mothers (patient n°1;3;4;5;7;8), in one patient (patient n°3), in one sibling (patient n°1) but in none of the fathers. One family provided a detailed family tree showing multiple occurrences of migraine with maternal transmission which could be compatible with a mtDNA transmission (Figure 1). No significant association was found between past maternal history of migraine and the number of crises per year with or without CoQ10 treatment.

Other past medical history included allergies (pollen, ash, dust mite) (patient n°1), cow's milk allergy, mild anorexia nervosa, mild delay of acquisitions and hypospadias (patient n°2). In one case, CVS was associated with a complex syndrome including Hirschsprung's disease, facial dysmorphism, psychomotor retardation, asymmetry of the temporal lobes, Marcus Gunn phenomenon and thoracolumbar scoliosis (patient n°4). The patient was suspect for a mitochondrial disease which has not be proven yet.

Median age for onset of symptoms was 7.34 years [2.54:9.87]; median age for diagnosis of CVS was 10.16 years [4.00:11.94] and median age for CoQ10 introduction was 10.37 years [4.00:13.08]. Median time between onset of symptoms and diagnosis was 1.12 years [0.65:3.39], and between onset of symptoms and CoQ10 treatment 1.87 years [0.89:4.21].

We found a significant decrease in the number of episodes between the year before and the year after the start of CoQ10: 10.50 [7.75:16.50] vs. 3.00 [1.75:5.00]; differences before-after: 7.50 [5.00:12.25], $p=0.005$ (Figure 2). The median number of crises after treatment decreased by 75.0% [65.48:79.00].

We found a positive correlation between the number of episodes per year before and after treatment (Spearman's $Rho=0.891$, $p=0.001$) (Figure 3), showing that the number of crises under treatment remains higher in the more severe patients.

5/10 patients required hospitalization before treatment while only 2/10 patients were hospitalized for a vomiting crisis after treatment. This decrease in the number of hospitalizations for vomiting after treatment: 0.50 [0.00:2.25] vs 0.00 [0.00:0.50], $p=0.461$; is not statistically significant probably because of the small number of patients in our cohort. Seven families (70%) reported a decrease in the intensities of episodes after beginning treatment by CoQ10.

We did not find any relation between past personal, paternal or sibling history of migraine and the median age at onset of symptoms, at diagnosis or at the beginning of treatment. Children who had maternal history of migraine ($n=6$), compared to the children without maternal migraine history have a later age at onset (9.29 years [5.25:11.06] vs 2.75 years [0.48:7.59], $p=0.067$), a later age at diagnosis (11.16 years [8.60:13.85] vs 3.42 years [1.25:9.52], $p=0.067$) and a later age for treatment initiation (12.29 years [8.60:14.39] vs 3.42 years [1.69:9.52], $p=0.038$). The increased delay between the onset of symptoms and the diagnosis (1.92 years [0.89:5.60] vs 0.87 years [0.35:2.14], $p=0.257$) and between the

beginning of symptoms and the treatment initiation (3.21 years [0.89:5.89] vs 1.16 years [0.46:2.18], $p=0.257$) were not statistically significant.

No auxological variations (weight, height, BMI) were found between the year before and the year after the initiation of treatment even if three patients gained 0.85, 0.91 and 1.29 weight SD after one year of treatment.

6/10 families described a fast end of the crisis with a hunger sensation; the patient asking for snacks without recurrence of vomiting.

Four patients had tried other treatments for CVS before CoQ10 (patients n°2;3;4;6). These treatments were not efficient and were stopped before the first clinic in our center. For patient 4 who was suspect of a larger mitochondrial disease, CoQ10 was initially associated to L-carnitine and vitamin B1 with a remarkable efficacy on CVS. Vitamin B1 was stopped one year later, with a sustained efficacy on CVS. In other cases (90%), no other treatment was associated to CoQ10.

Side effects were reported twice by families. In one case, patient n°4 experienced a mild epigastric pain which resolved spontaneously without recurrence. In the other case, patient n°10 experienced a cutaneous rash (duration: 1 week), 5 months after initiating treatment, without recurrence despite the sustained CoQ10 treatment. Two patients declared an “ON/OFF” effect of the treatment as they stopped CoQ10 for one month without medical advice. Vomiting episodes reoccurred immediately and stopped with treatment resumption. The therapeutic compliance was correct in the 8 other patients.

In 2017, the annual cost of the different treatments was estimated with our Hospital Pharmacy Department. For a 40kg-child the CoQ10's cost is 3577.59€ at the posology of 10mg/kg/day. For the other standard treatments, the annual costs are: 39.41€ for Amitriptyline (0.5mg/kg/day); 184,51€ for Cyproheptadine (0.5mg/kg/day); 4.68€ for

Propranolol (1mg/kg/day) and 69.14€ for Pizotifen (1mg/day). Comparatively, an hospitalization for two days and one night in our center for a vomiting crisis cost 559,04€.

DISCUSSION

In our cohort, we found a significant decrease of CVS episodes per year after treatment by CoQ10 with a median response rate of 75% [65.48:79.00] and few reports of benign and spontaneously resolved side effects. This effect persists with time. Indeed, in our experience, patients who have been treated for more than one year exhibit a sustain efficacy of this treatment (unpublished data). In comparison, the Consensus Statement on Diagnosis and Management of CVS established a classification of standard treatment of CVS by response rates defined by the percentage reduction in numbers of episodes following treatment[14]. Pizotifen, Amitriptyline, Propranolol and Cyproheptadine had respectively 100%, 81%, 65% and 61% of response rate over 50% of reduction of number of episodes. In our study, CoQ10 has 100% of response rate over 50% which means it is more efficient than most of standard treatment with a very good safety profile.

The difference in the number of hospitalizations before and after treatment is non-significant but we can notice that 5/15 children (50%) needed hospitalizations before treatment and only 2 children (20%) after. The same benefit has been observed for the scholar absenteeism even if the methodology of this retrospective study does not allow a precise quantification of the number of days of missing school for children and of unworked days for the parents. CVS is part of the episodic syndromes related to migraine[3, 15-17]. Common migraine[18, 19] and CVS[7] are both thought to be linked to anomaly of the mitochondrial energy metabolism. As in other studies, we found in our series a majority of maternal history of migraine[20]. In one family, we found a maternal inheritance pedigree of migraine over four generations. This supports, at least in this family, the hypothesis of CVS inheritance through mtDNA.

The rationale for the efficacy of CoQ10 in CVS is based on the potential relation between CVS and mitochondrial disease. The hypothesis of a link between migraine syndromes and mitochondrial abnormality is supported by multiple facts: 1. The maternal inheritance for migraine and CVS has been demonstrated[20, 21] and some mitochondrial DNA (mtDNA) polymorphisms have been associated to migraine and CVS[7] ; 2. Histologically and biochemically, there are similarities on muscle biopsies between patients with mitochondrial encephalomyopathy and patients with migraine[22, 23] ; 3. Pharmacologically, efficacy of some mitochondrial cofactors (riboflavin, nicotinic acid, L-carnitine) has been shown in migraine and CVS[24]. Our series supports this by showing CoQ10's efficacy as monotherapy in 9/10 patients and in association with L-Carnitine and thiamine in 1/10 patient.

CoQ10 is a mitochondrial electron-transport chain cofactor acting as a carrier of high-energy electrons from complex I and II to complex III(27). Physiologically, complex II has a saturated activity whereas complex I's activity is linked to the mitochondrial membrane concentration of CoQ10[25]. Consequently, an increase of CoQ10's concentration could improve the respiratory chain function[25]. This could be the mechanism by which exogenous intake of CoQ10 can improve symptoms in mitochondrial myopathies or cardiomyopathies[25].

Other studies have shown that CoQ10 is efficient in adult's migraine[8, 26, 27]. Two studies showed that CoQ10, in association with other treatments, was efficient in CVS[11, 12]. Our study demonstrates that CoQ10 can be efficient as monotherapy, at a posology of 10mg/kg/day. In our experience (unpublished data), some patients have a better response at 15 mg/kg/day and when the treatment is give tid compared to bid.

Our results show a later onset of symptoms and more diagnosis delay in children with maternal history of migraines. This data does not exist in the literature. This delay could be

related to a trivialization of symptoms by the parents who are used to their own migraine symptoms. These findings could also be related to a sampling fluctuation bias and need to be evaluated on a larger study sample.

We did not find statistical variation of auxological data. However, patient n°5 who had the more severe CVS (1 crisis per week) improved his BMI from -2.4SD to -0.3SD after one year of treatment.

According to literature, CoQ10 has an excellent safety profile[6]. In our study, we described two adverse events (AE) which were benign and which resolved spontaneously. The first AE (abdominal pain) was probably related to the drug, but the second (cutaneous rash) was estimated as non-related to Co Q10. We did not report any serious AE. A progressive introduction of CoQ10 should be done to avoid the initial digestive side effects of the treatment.

Use of CoQ10 at 10mg/kg/day bid or tid is currently recommended by the latest consensus statement for CVS, in association with other therapeutics[14]. Our experience has shown the possibility to increase its dose to 15mg/kg of body weight per day in case of persistent vomiting without provoking any additional side effect (unpublished data).

Interestingly, in 6/10 children, the crises ended rapidly, and the children were very hungry at the end of their crises. This clinical finding could be specific of CVS and should be confirmed in larger studies.

Currently, the cost of CoQ10 is higher than the cost of other standard treatments of CVS but the better safety profile and the cost of repeated hospitalizations, of the school and of professional absenteeism should be taken into account to determine the cost/benefit ratio of this treatment.

CONCLUSION

CVS is a potentially severe and disabling condition with a significant impact on quality of life. It can alter child's nutritional status and be responsible for school absenteeism. We demonstrate the efficacy of CoQ10 as monotherapy in the prophylactic treatment of CVS which supports the hypothesis for a mitochondrial origin to this syndrome. The favorable safety profile of CoQ10 makes it a good candidate for the first line treatment of CVS.

FIGURE LEGENDS

- **FIGURE 1:** Family tree of one patient with multiple occurrence of migraine with maternal transmission
- **FIGURE 2:** Number of vomiting crises before and one year after treatment by Coenzyme Q10. (Wilcoxon signed-rank test, $p=0.005$)
- **FIGURE 3:** Linear correlation between the number of episodes per year before and after treatment (Spearman's $Rho=0.891$; $p=0.001$)

REFERENCES

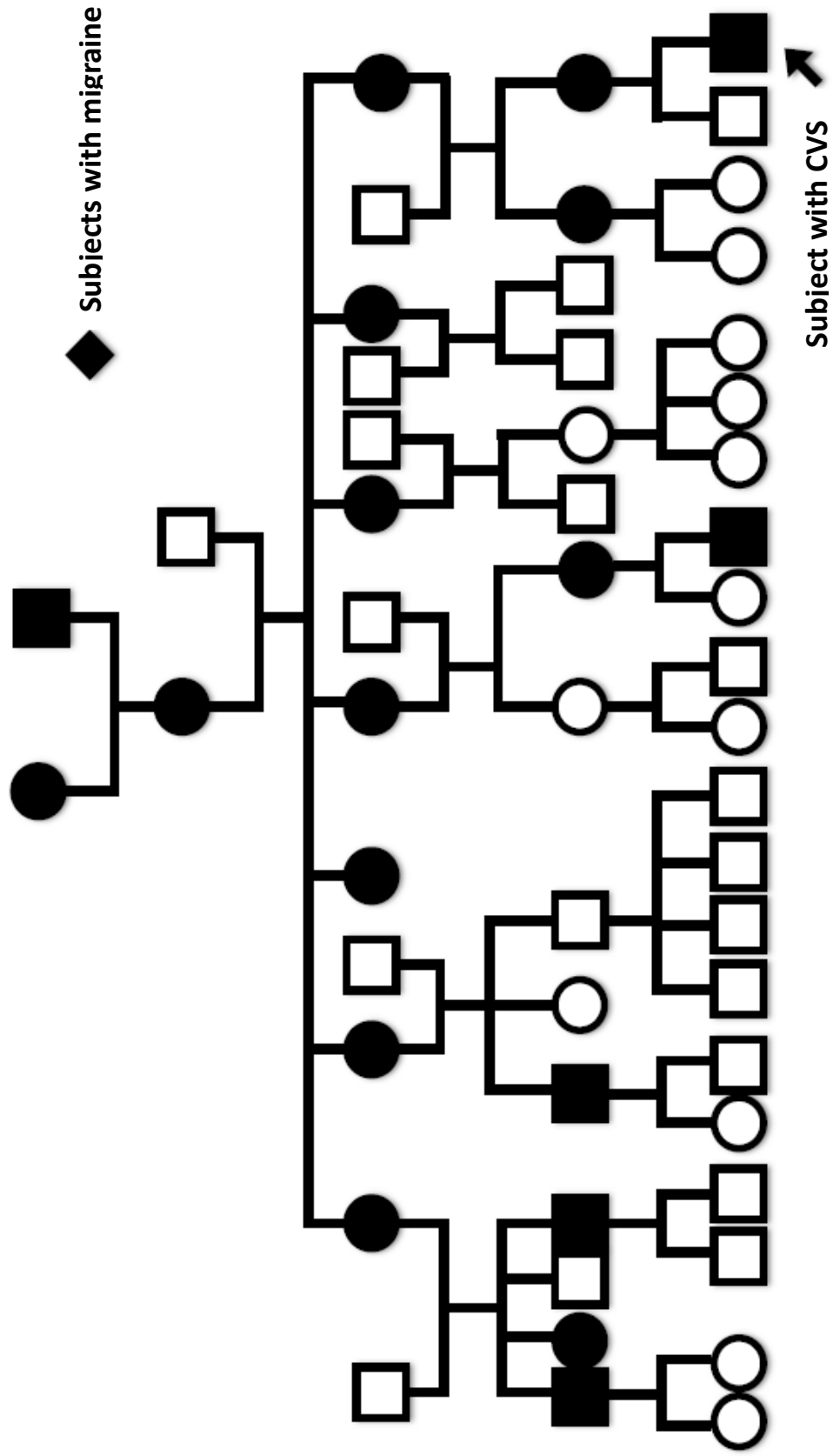
1. Cuvellier JC, Lepine A. [Childhood periodic syndromes]. *Revue neurologique*. 2010;166(6-7):574-83. doi: 10.1016/j.neurol.2009.10.020. PubMed PMID: 20447666.
2. Pareek N, Fleisher DR, Abell T. Cyclic vomiting syndrome: what a gastroenterologist needs to know. *The American journal of gastroenterology*. 2007;102(12):2832-40. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01549.x. PubMed PMID: 18042112.
3. Headache Classification Committee of the International Headache S. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2013;33(9):629-808. doi: 10.1177/0333102413485658. PubMed PMID: 23771276.
4. Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, Shulman RJ, Staiano A, van Tilburg M. Functional Disorders: Children and Adolescents. *Gastroenterology*. 2016. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.015. PubMed PMID: 27144632.
5. Li BU, Balint JP. Cyclic vomiting syndrome: evolution in our understanding of a brain-gut disorder. *Advances in pediatrics*. 2000;47:117-60. PubMed PMID: 10959442.
6. Brezin F, Wiedemann A, Feillet F. [Cyclic vomiting syndrome in children]. *Archives de pediatrie : organe officiel de la Societe francaise de pediatrie*. 2017;24(11):1129-36. doi: 10.1016/j.arcped.2017.08.010. PubMed PMID: 28947248.
7. Zaki EA, Freilinger T, Klopstock T, Baldwin EE, Heisner KR, Adams K, et al. Two common mitochondrial DNA polymorphisms are highly associated with migraine headache and cyclic vomiting syndrome. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2009;29(7):719-28. doi: 10.1111/j.1468-2982.2008.01793.x. PubMed PMID: 19220304.
8. Sandor PS, Di Clemente L, Coppola G, Saenger U, Fumal A, Magis D, et al. Efficacy of coenzyme Q10 in migraine prophylaxis: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2005;64(4):713-5. doi: 10.1212/01.WNL.0000151975.03598.ED. PubMed PMID: 15728298.
9. Boles RG, Chun N, Senadheera D, Wong LJ. Cyclic vomiting syndrome and mitochondrial DNA mutations. *Lancet*. 1997;350(9087):1299-300. doi: 10.1016/S0140-6736(05)62477-4. PubMed PMID: 9357417.
10. Boles RG, Zaki EA, Kerr JR, Das K, Biswas S, Gardner A. Increased prevalence of two mitochondrial DNA polymorphisms in functional disease: Are we describing different parts of an energy-depleted elephant? *Mitochondrion*. 2015;23:1-6. doi: 10.1016/j.mito.2015.04.005. PubMed PMID: 25934187.
11. Boles RG, Lovett-Barr MR, Preston A, Li BU, Adams K. Treatment of cyclic vomiting syndrome with co-enzyme Q10 and amitriptyline, a retrospective study. *BMC neurology*. 2010;10:10. doi: 10.1186/1471-2377-10-10. PubMed PMID: 20109231; PubMed Central PMCID: PMC2825193.
12. Boles RG. High degree of efficacy in the treatment of cyclic vomiting syndrome with combined co-enzyme Q10, L-carnitine and amitriptyline, a case series. *BMC neurology*. 2011;11:102. doi: 10.1186/1471-2377-11-102. PubMed PMID: 21846334; PubMed Central PMCID: PMC3163531.
13. Baggio E, Gandini R, Plancher AC, Passeri M, Carosino G. Italian multicenter study on the safety and efficacy of coenzyme Q10 as adjunctive therapy in heart failure. *CoQ10 Drug Surveillance Investigators. Molecular aspects of medicine*. 1994;15 Suppl:s287-94. PubMed PMID: 7752841.
14. Li BU, Lefevre F, Chelimsky GG, Boles RG, Nelson SP, Lewis DW, et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition consensus statement on the diagnosis and management of cyclic vomiting syndrome. *Journal of*

- pediatric gastroenterology and nutrition. 2008;47(3):379-93. doi: 10.1097/MPG.0b013e318173ed39. PubMed PMID: 18728540.
15. Gelfand AA. Episodic Syndromes That May Be Associated With Migraine: A.K.A. "the Childhood Periodic Syndromes". *Headache*. 2015;55(10):1358-64. doi: 10.1111/head.12624. PubMed PMID: 26234380; PubMed Central PMCID: PMC4715532.
 16. Lagman-Bartolome AM, Lay C. Pediatric migraine variants: a review of epidemiology, diagnosis, treatment, and outcome. *Current neurology and neuroscience reports*. 2015;15(6):34. doi: 10.1007/s11910-015-0551-3. PubMed PMID: 25903296.
 17. Li BU, Murray RD, Heitlinger LA, Robbins JL, Hayes JR. Is cyclic vomiting syndrome related to migraine? *The Journal of pediatrics*. 1999;134(5):567-72. PubMed PMID: 10228291.
 18. Markley HG. CoEnzyme Q10 and riboflavin: the mitochondrial connection. *Headache*. 2012;52 Suppl 2:81-7. doi: 10.1111/j.1526-4610.2012.02233.x. PubMed PMID: 23030537.
 19. Yorns WR, Jr., Hardison HH. Mitochondrial dysfunction in migraine. *Seminars in pediatric neurology*. 2013;20(3):188-93. doi: 10.1016/j.spen.2013.09.002. PubMed PMID: 24331360.
 20. Boles RG, Adams K, Ito M, Li BU. Maternal inheritance in cyclic vomiting syndrome with neuromuscular disease. *American journal of medical genetics Part A*. 2003;120A(4):474-82. doi: 10.1002/ajmg.a.20126. PubMed PMID: 12884425.
 21. Lemos C, Alonso I, Barros J, Sequeiros J, Pereira-Monteiro J, Mendonca D, et al. Assessing risk factors for migraine: differences in gender transmission. *PloS one*. 2012;7(11):e50626. doi: 10.1371/journal.pone.0050626. PubMed PMID: 23185642; PubMed Central PMCID: PMC3503874.
 22. Montagna P, Sacquegna T, Martinelli P, Cortelli P, Bresolin N, Moggio M, et al. Mitochondrial abnormalities in migraine. Preliminary findings. *Headache*. 1988;28(7):477-80. PubMed PMID: 3243709.
 23. Uncini A, Lodi R, Di Muzio A, Silvestri G, Servidei S, Lugaresi A, et al. Abnormal brain and muscle energy metabolism shown by 31P-MRS in familial hemiplegic migraine. *Journal of the neurological sciences*. 1995;129(2):214-22. PubMed PMID: 7608738.
 24. Boehnke C, Reuter U, Flach U, Schuh-Hofer S, Einhaupl KM, Arnold G. High-dose riboflavin treatment is efficacious in migraine prophylaxis: an open study in a tertiary care centre. *European journal of neurology*. 2004;11(7):475-7. doi: 10.1111/j.1468-1331.2004.00813.x. PubMed PMID: 15257686.
 25. Littarru GP, Tiano L. Bioenergetic and antioxidant properties of coenzyme Q10: recent developments. *Molecular biotechnology*. 2007;37(1):31-7. PubMed PMID: 17914161.
 26. Rozen TD, Oshinsky ML, Gebeline CA, Bradley KC, Young WB, Shechter AL, et al. Open label trial of coenzyme Q10 as a migraine preventive. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2002;22(2):137-41. doi: 10.1046/j.1468-2982.2002.00335.x. PubMed PMID: 11972582.
 27. Bianchi A, Salomone S, Caraci F, Pizza V, Bernardini R, D'Amato CC. Role of magnesium, coenzyme Q10, riboflavin, and vitamin B12 in migraine prophylaxis. *Vitamins and hormones*. 2004;69:297-312. doi: 10.1016/S0083-6729(04)69011-X. PubMed PMID: 15196887.

Table 1. Description of the cohort

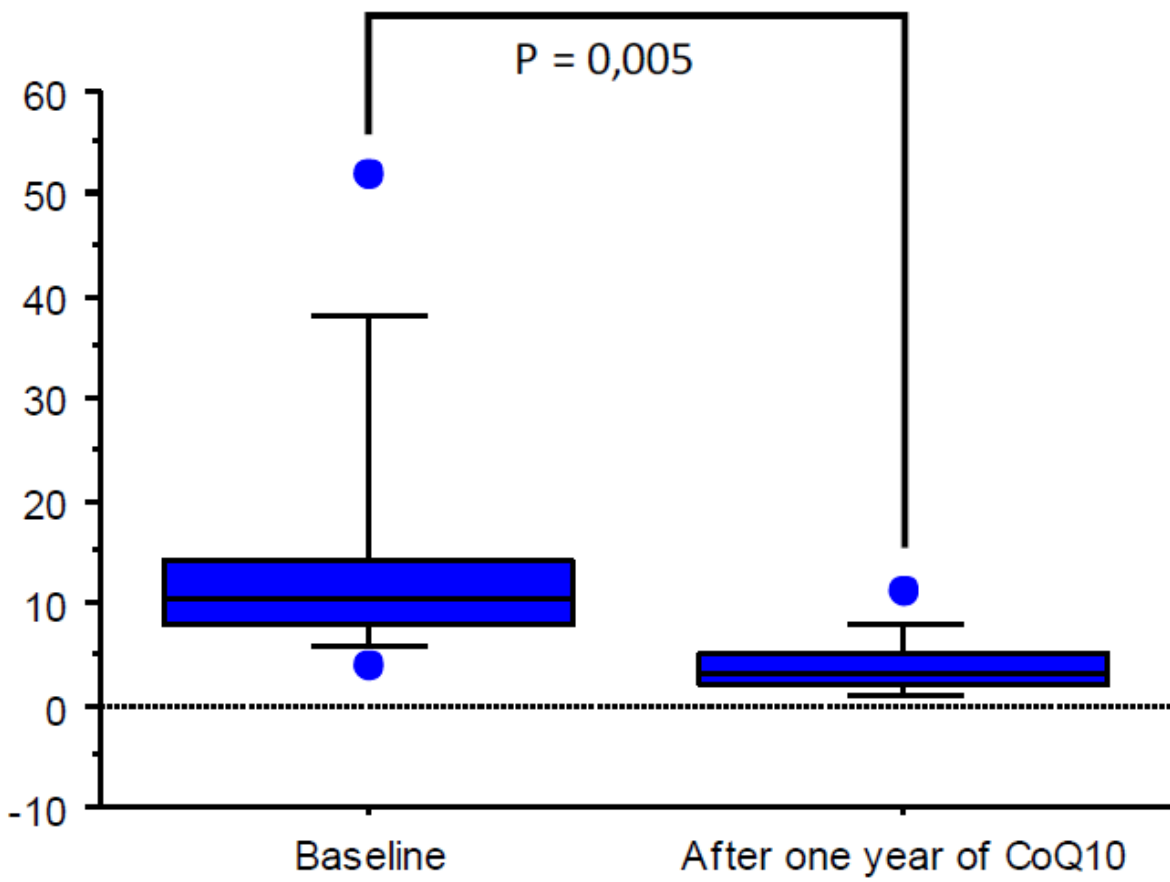
Patient n°	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Sex (F=Female; M=Male)	M	M	F	F	M	F	M	M	F	F
Past medical history	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	No	Yes	No	No
Maternal history of migraine	Yes	No	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	No	No
Symptoms onset age (years)	12.0	0.25	10.75	9.58	3.00	1.17	6	9.00	4.34	8.67
Diagnostic age (years)	13.0	0.92	16.42	10.75	5.67	2.25	11.58	9.58	4.58	11.17
CoQ10 onset age (years)	13.0	1.50	17.58	13.33	5.67	2.25	11.58	9.58	4.58	11.17
Crises/year before CoQ10	12	8	12	14	52	9	7	8	4	24
Crises/year after CoQ10	2	2	4	5	11	4	2	1	1	5
CoQ10 response rate (%)	83.3	75.0	66.7	64.3	78.8	55.6	71.4	87.5	75.0	79.2
Hospitalization/year before CoQ10	1	8	2	3	0	0	0	1	0	0
Hospitalization/year after CoQ10	0	0	4	0	0	0	2	0	0	0
Crises intensity lowering after CoQ10	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes	No
CoQ10 posology (mg/kg/day)	9.8	9.2	5.45	10.0	8.6	9.6	8.6	9.4	10.0	10.2
Weight variation after 1 year of CoQ10 (SD)	-0.08	0.91	0.17	1.29	0.85	0.32	0.57	-0.47	0.09	-0.65
Height variation after 1 year of CoQ10 (SD)	-0.4	0.9	0.0	0.2	-1.4	0.2	-0.3	0.0	0.08	-0.4
BMI variation after 1 year of CoQ10 (SD)	0.2	0.6	0.1	0.9	2.1	0.1	0.8	-0.3	-0.3	-0.3
Side effect	No	No	Abdominal pain	No	No	No	No	No	No	Cutaneous rash
Hunger after the end of the crisis	Yes	No	No	No	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes

Figure 1: Migraine pedigree of the family of a patient presenting cyclic vomiting syndrome. This pedigree shows an exclusive maternal transmission which is compatible with a mtDNA transmission.



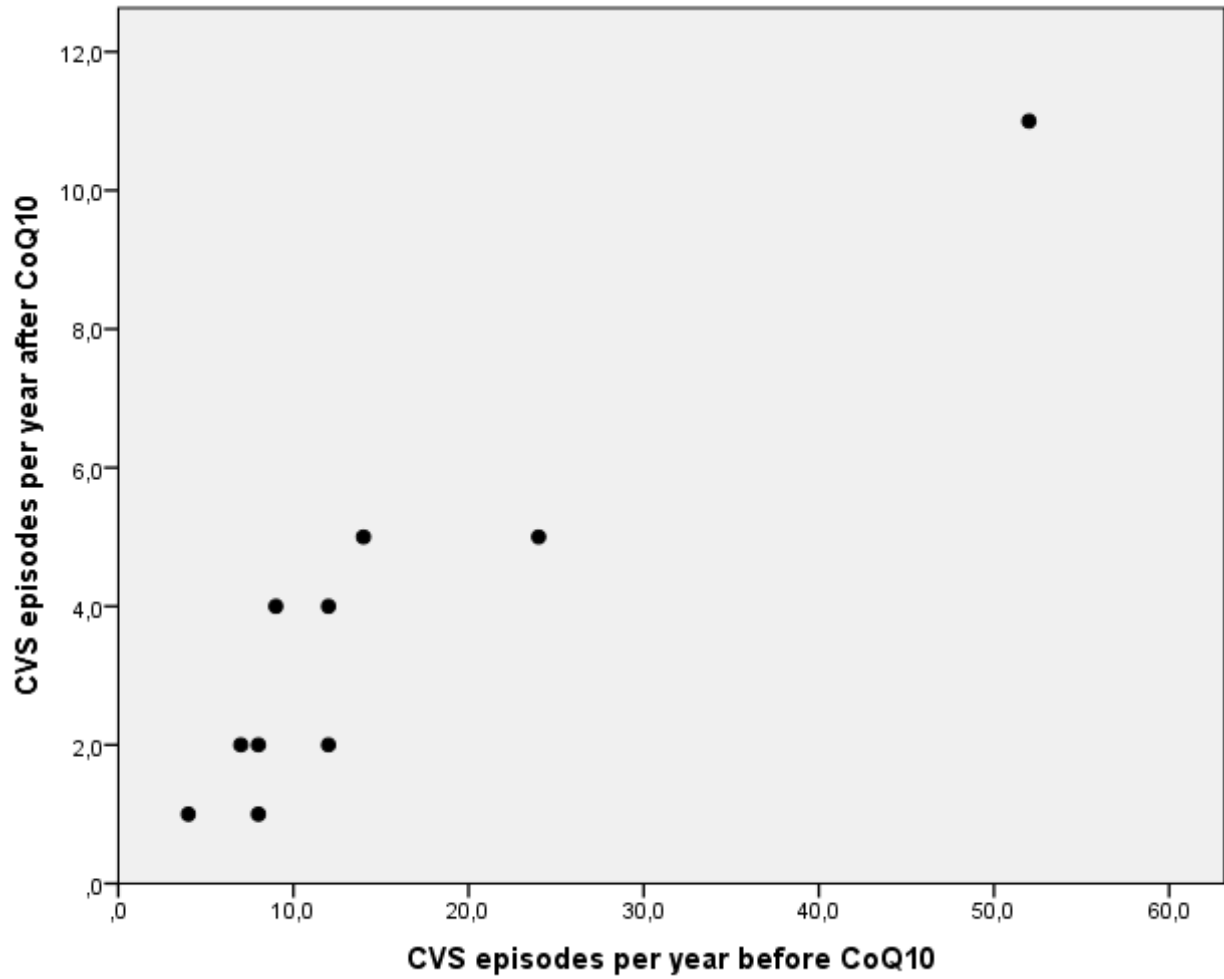
Figure

Figure 2: Yearly number of vomiting crises before and one year after treatment by Coenzyme Q10.



Figure

Figure 2: Positive linear correlation (Spearman's $Rho=0.891$, $p=0.001$) between the number of episodes per year before and after treatment.



VU

NANCY, le **14 février 2018**
Le Président de Thèse

NANCY, le **21 février 2018**
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur François FEILLET

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 10184

NANCY, le **22 février 2018**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur Pierre MUTZENHARDT

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Introduction : Le Syndrome de Vomissements Cycliques (SVC) est un équivalent migraineux méconnu et sous-diagnostiqué se traduisant par des épisodes de vomissements parfois violents, pouvant durer de quelques heures à quelques jours et survenant à intervalles réguliers. Les traitements de premières lignes sont pourvoyeurs de nombreux effets secondaires.

Objectif : Evaluer l'efficacité du CoEnzyme Q10 (CoQ10) dans le traitement de fond du SVC de l'enfant.

Méthode : Etude observationnelle rétrospective incluant tous les enfants de moins de 18 ans traités au moins un an par CoQ10 au CHRU de Nancy pour un SVC (début du traitement entre 2012 et 2016). Ont été évalués la fréquence et l'intensité des crises, le nombre d'hospitalisations et les données auxologiques (poids, taille, IMC) avant et après traitement. Les antécédents personnels et familiaux ainsi que les effets indésirables éventuels ont également été recueillis.

Résultats : Le nombre annuel médian de crises sous CoQ10 a été significativement réduit : 10,50 [7,75 : 16,50] vs. 3,00 [1,75 : 5,00] ; $p=0,005$. Le nombre annuel de crises a été réduit d'au moins 50% dans la totalité des cas. Une corrélation significative entre le nombre de crises avant et après traitement a été retrouvée ($Rho=0,891$; $p=0,001$) : tous les SVC se sont améliorés sous CoQ10, mais les formes sévères gardent un nombre annuel de crises plus élevé que les autres, même sous CoQ10. Des antécédents migraineux maternels ont été retrouvés dans 60% des cas et dans ce groupe le délai entre le début des symptômes et le diagnostic de SVC semble plus long que dans celui où les mères ne sont pas migraineuses : 1,92 ans [0,89 : 5,60] vs. 0,87 ans [0,35 : 2,14], $p=0,257$. 50% des familles ont déclaré que le cycle des crises de leur enfant était si régulier qu'ils étaient capables de prédire avec une précision déconcertante la date de la prochaine crise. Un seul effet secondaire bénin imputable au CoQ10 n'ayant pas nécessité d'arrêt du traitement a été recensé.

Conclusion : Le CoQ10 est efficace dans le traitement de fond du SVC en réduisant significativement le nombre annuel de crises. En raison de son profil d'effet secondaire très favorable, son utilisation en 1^{ère} intention dans le SVC mais également dans les autres équivalents migraineux méritera d'être discuté.

TITRE EN ANGLAIS : Cyclic vomiting syndrome (CVS) : A review and a study of CoEnzyme Q10's efficacy in a cohort of 10 patients with CVS

THÈSE : MÉDECINE SPECIALISÉE – ANNÉE 2018

MOTS CLEFS : Syndrome de vomissements cycliques, syndromes périodiques, syndromes épisodiques associés aux migraines, équivalent migraineux, migraine, coenzyme Q10, mitochondrie, ADN mitochondrial

INTITULÉ ET ADRESSE :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
