



Thèse

2018

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

Riboflavine dans le syndrome des vomissements cycliques

Martinez-Esteve Melnikova, Anastasia

How to cite

MARTINEZ-ESTEVE MELNIKOVA, Anastasia. Riboflavine dans le syndrome des vomissements cycliques. Doctoral Thesis, 2018. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:102711

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:102711>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:102711](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:102711)

Section de *médecine Clinique*
Département de Pédiatrie

Thèse préparée sous la direction du PD Dr. Christian KORFF et la codirection du
Professeur Maurice Beghetti.

" Riboflavine dans le syndrome des vomissements cycliques "

Thèse
présentée à la Faculté de Médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine
par

Anastasia MARTNEZ-ESTEVE MELNIKOVA
de

Samara, Russie

Thèse n° 10871

Genève

2018



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**

FACULTÉ DE MÉDECINE
Secrétariat des étudiants



DOCTORAT EN MEDECINE

Thèse de :

Anastasia MARTINEZ-ESTEVE MELNIKOVA

originnaire de Samara, Russie

Intitulée :

**Riboflavine dans le syndrome des vomissements
cycliques**

La Faculté de médecine, sur le préavis du Comité directeur des thèses, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 16 janvier 2018

Thèse n° **10871**

Henri Bounameaux
Doyen

N.B. - La thèse doit porter la déclaration précédente et remplir les conditions énumérées dans les "Informations relatives à la présentation des thèses de doctorat à l'Université de Genève".

Remerciements :

J'exprime toute ma reconnaissance au Docteur Christian Korff qui m'a permis d'effectuer ce travail, qui m'a soutenu tout au long de sa réalisation, et qui m'encourage dans ma formation en neuropédiatrie.

Je remercie également le Docteur Charles-Antoine Haenggeli et la Docteure Michela Schäppi pour leur aide dans la réalisation pratique de l'article lié à cette thèse.

J'exprime ma gratitude aux patients et à leurs familles pour leur collaboration.

Enfin, je remercie le Docteur Jean-Pierre Marcoz pour son enthousiasme, qui m'a communiqué sa passion pour la neuropédiatrie.

A Romain.

Table des matières	Page
Texte introductif (en français)	4
Discussion (en français)	5
<u>Chapitre 1.</u> <i>Description du syndrome des vomissements cycliques</i>	5
<u>Chapitre 2.</u> <i>La migraine et le syndrome des vomissements cycliques</i>	18
<u>Chapitre 3.</u> <i>Hypothèses étiologiques sur le syndrome des vomissements cycliques – des origines à l’actualité</i>	22
<u>Chapitre 4.</u> <i>Approche thérapeutique du syndrome des vomissements cycliques</i>	29
<u>Chapitre 5.</u> <i>La riboflavine (vitamine B2) dans la migraine</i>	31
<u>Chapitre 6.</u> <i>La riboflavine dans le syndrome des vomissements cycliques</i>	35
Bibliographie de la discussion en français	37
Article original en anglais « Riboflavin in cyclic vomiting syndrome: efficacy in 3 children »	

Texte introductif en français

Le syndrome des vomissements cycliques est l'un des syndromes épisodiques considérés comme une variante de la migraine. La riboflavine (vitamine B2) est actuellement utilisée pour le traitement prophylactique des migraines chez les adultes et chez les enfants.

Nous décrivons dans ce travail l'efficacité et la tolérance du traitement prophylactique par la riboflavine chez trois patients pédiatriques présentant un syndrome des vomissements cycliques.

Ces trois patients remplissent les critères diagnostiques du syndrome des vomissements cycliques. Ils ont été traités de manière prophylactique par une monothérapie de riboflavine pendant au moins 12 mois. Une excellente réponse et une tolérance optimale ont été observées.

Sur la base de notre observation clinique de trois cas nous concluons que la riboflavine pourrait représenter un traitement prophylactique efficace chez les enfants présentant un syndrome des vomissements cycliques.

Discussion en français

Riboflavine dans le syndrome des vomissements cycliques : efficacité chez 3 enfants.

Chapitre 1. Description du syndrome des vomissements cycliques (SVC)

Introduction historique

Le syndrome des vomissements cycliques (SVC) a été mentionné pour la première fois par William Heberden en 1806 (1, 2) médecin anglais, aussi membre honoraire de la société royale de médecine de Paris. Parmi les différentes pathologies que Heberden observait dans son œuvre « Commentaires sur l'anamnèse et la cure des maladies », il décrivait brièvement des vomissements de longue durée chez certains patients sans aucune conséquence sur sa santé générale par la suite.

(1)

Samuel Gee, pédiatre à Londres, décrit le syndrome des vomissements cycliques de façon plus détaillée dans « les rapports de l'hôpital de St. Bartholomew » en 1882, tout en se basant sur l'observation de certains cas (2) :

“These cases seem to be all of the same kind, their characteristic being fits

of vomiting, which recur after intervals of uncertain length. The intervals themselves are free from signs of disease. The vomiting continues for a few hours or a few days. When it has been severe, the patients are left much exhausted.” (2)

Gee soulignait déjà les trois points les plus importants de la définition du syndrome: épisodes consistant en des vomissements sévères stéréotypés et séparés par des périodes complètement asymptomatiques. (3)

Epidémiologie

La prévalence du SVC dans la population pédiatrique est mal connue et ceci malgré des critères diagnostiques bien établis depuis le premier symposium international sur le SVC en 1994 (2). Ce fait est probablement lié à une surestimation de la prévalence dans certaines études incluant des enfants avec un pattern similaire à celui des vomissements cycliques (sans remplir toutefois les critères d'un véritable SVC), ou au contraire, à une sous-estimation de ce diagnostic chez des patients atteints d'une autre pathologie sous-jacente (2).

Selon Li et al. la prévalence moyenne dans la population pédiatrique est de 2% avec une légère prédominance de filles (55:45), mais sans prédominance ethnique. Dans cette même étude, la prévalence chez les enfants scolarisés est estimée entre 1.9 et 2.3 %, et l'âge moyen du

début des symptômes est de 5.2 ans. (4)

Le délai diagnostique moyen dans une structure tertiaire (clinique universitaire gastroenterologique, par exemple), est estimé à 2.5 ans.

(4)

Une étude plus récente réalisée en Irlande montre une incidence de 3.15/100.000 enfants par année en 2005, avec un âge moyen lors du diagnostic de 7.42 ans (1.8-15 ans). (5)

Présentation clinique

Le SVC se définit par des épisodes de vomissements sévères qui sont dits stéréotypés, à savoir identiques en ce qui concerne l'heure de début de l'épisode, la durée et la symptomatologie associée. Soixante-sept pour cent des patients décrivent un prodrome pouvant durer entre 30 et 90 minutes avant l'épisode et se manifestant par des nausées, une pâleur, des douleurs abdominales ou un état léthargique.

Le début des épisodes est brutal arrivant souvent durant la nuit ou en début de matinée (entre 01h00 et 07h00 du matin dans 47% des cas).

La durée moyenne d'un épisode est de 27 heures, mais peut varier de quelques heures à plusieurs jours. (6)

Les vomissements sont souvent explosifs, contenant de la bile, du mucus ou des traces du sang, allant jusqu'à une fréquence de 1 par 10

minutes, avec une moyenne de 6 vomissements par heure, et de 31 vomissements par épisode. (7)

Les vomissements sont souvent accompagnés d'autres symptômes comme des nausées (82%), un état léthargique (93%), des douleurs abdominales (81%) et une inappétence (81%). Moins de la moitié des cas sont accompagnés de symptômes caractéristiques d'une migraine, comme des céphalées (42%), une photophobie (38%) et une phonophobie (30%), mais aussi par une sensibilité aux bruits et des vertiges. (8) Les symptômes accompagnants les plus fréquents sont liés à une dysautonomie : pâleur, 91%), retrait social (54%), état fébrile (30%), diarrhée (30%) ou hypersialorrhée (27%) en sont des exemples illustratifs. (8) La douleur abdominale peut être très importante. Les enfants atteints semblent très affaiblis, plus que lors d'une gastroentérite banale. On les retrouve cherchant un endroit calme et isolé des bruits et de la lumière, couchés en position fœtale, en retrait des autres personnes. Ceci pourrait être expliqué par une recherche inconsciente d'atténuer les symptômes accompagnants. (6) Les parents décrivent une présentation « on-off » typique de cette pathologie, avec reprise de l'état de santé habituel à la fin de l'épisode. L'intervalle moyen sans crises entre les épisodes est de 4 semaines. Le pattern de présentation est tellement stéréotypé que certains auteurs

expérimentés considèrent que des investigations supplémentaires ne sont pas nécessaires. (2, 8)

La présentation est souvent sévère, requérant une hospitalisation, 58% des patients nécessitant une thérapie d'hydratation, intraveineuse. (8) Ceci engendre un important absentéisme scolaire moyen de 24 jours par année aux Etats-Unis. Les coûts de la santé associés au SVC s'élèvent jusqu'à 17 000 dollars US par an. (8)

Un suivi psychiatrique ainsi qu'un traitement anxiolytique précoce sont souvent nécessaires chez ces patients. Selon Tarbell et al., 42% des patients entre 8 et 18 ans remplissent les critères pour une anxiété selon le score *Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED)*. Cet état anxieux semble avoir une répercussion beaucoup plus profonde sur la qualité de vie des familles (sous forme d'anxiété, dépression et troubles bipolaires) avec un enfant atteint de SVC que ne le laisseraient présager les caractéristiques primaires de la maladie (durée et fréquence des épisodes, délai du diagnostic). (9) Une possible fragilité psychologique de base chez ces patients pourrait aussi contribuer à sa vulnérabilité. (10)

Septante-six pour cent des patients présentent un facteur déclenchant récurrent qui précède les vomissements. Les facteurs déclenchants les plus fréquemment rapportés sont un stress psychologique (44%) et

un épisode infectieux (31%), comme une sinusite. (8) Curieusement, deux tiers des tous les facteurs déclenchants sont représentés par des événements positifs, comme un anniversaire ou des vacances. D'autres facteurs déclenchants fréquemment rapportés et considérés comme négatifs sont liés à diverses formes de stress, par exemple lié à l'école, à un conflit familial, au décès d'un proche, au mal des transports, au manque de sommeil, aux menstruations ou à diverses formes d'allergie. Certains aliments comme le fromage, le chocolat, la caféine et le glutamate monosodique sont aussi mentionnés comme déclencheurs. Trente-deux pour cent des patients montrent une distribution saisonnière (épisodes plus fréquents en hiver qu'en été), possiblement liée au stress scolaire. (2, 8, 10)

Critères diagnostiques

Le diagnostic du SVC est basé sur des critères bien établis de présentation clinique ainsi que par l'exclusion d'autres diagnostics différentiels.

L'intérêt scientifique pour le SVC a été éveillé par la fondation de la *Cyclic Vomiting Syndrome Association* en 1993 par la mère d'un patient atteint. Dans l'objectif d'offrir une aide aux familles des patients, elle avait demandé le soutien scientifique de gastroentérologues pédiatres, les Dr David Fleisher et BU.K. Li. Ces derniers ont consacré une grande partie de leur travail à formuler une définition scientifique du syndrome, sous forme de critères diagnostiques, qui ont été ensuite améliorés au cours de plusieurs symposiums scientifiques, dont le premier a été organisé en 1994 à Londres. (8, 11) De nouveaux critères diagnostiques ont été proposés par la *Rome foundation*, créé il y a 19 ans dans le but de classer les troubles gastro-intestinaux fonctionnels. Les premiers critères (Rome II) ont été présentés en 1999, puis révisés en 2006 (Rome III), et incluent également des critères diagnostiques pour les patients adultes (*Rome III Diagnostic Criteria for FGIDs*) (Tableau 1).

En 2008, la *North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition* (NASPGHAN) a publié un consensus sur le

diagnostic et prise en charge du SVC. (Tableau 2). (12)

En 2013, enfin, la ICHD-III (International Classification of Headache Disorders-III) a proposé des critères diagnostiques pour le SVC en le classifiant parmi les “syndromes épisodiques qui pourraient être associés à la migraine » dans la sous-rubrique des « troubles gastro-intestinaux récurrents ». Ces critères s’appliquent aussi bien pour les patients pédiatriques que les pour les adultes. (Tableau 3). (3)

Tableau 1. Critères diagnostiques pour le syndrome des vomissements cycliques chez les enfants et adultes (Rome III) (2006) (13)

Enfants	Adultes
Doit présenter <i>les 2</i> critères suivants:	Doit inclure <i>tous</i> les critères suivants:
1. Au minimum 2 épisodes de nausées intenses et vomissements incoercibles pendant plusieurs heures voire plusieurs jours	1. Episodes stéréotypés de vomissements, avec un début typique et une durée de moins d'une semaine.
2. Retour à l'état habituel de santé qui peut durer des semaines voire des mois	2. Au minimum 3 épisodes dans l'année précédente.
	3. Absence de nausée et de vomissement entre les épisodes.
	<i>Critères de soutien du diagnostic :</i>
	Anamnèse familiale positive pour des migraines.

Tableau 2. Critères diagnostiques pour le syndrome des vomissements cycliques chez les enfants et adultes selon la NASPGHAN (2008) (12)

- Au moins 5 épisodes sans intervalle de temps défini, ou au minimum 3 épisodes durant une période de 6 mois.
- Episodes d'intenses nausées et vomissements d'une durée de 1h-10 jours et arrivant au minimum avec une semaine d'intervalle libre de symptôme.
- Pattern stéréotypé de symptômes chez un même patient.
- Vomissements à une fréquence de 4 fois par heure durant chaque épisode durant au moins une heure*.
- Retour à l'état de santé habituel entre les épisodes.
- Episodes non attribuables à un autre problème de santé.

Tous les critères doivent être respectés pour le diagnostic du syndrome des vomissements cycliques.

** Ce seuil quantitatif a été observé dans une série de 35 patients avec SVC, en comparaison avec des patients présentant des vomissements chroniques.*

Tableau 3. Critères diagnostiques pour le syndrome des vomissements cycliques chez les enfants et adultes selon l' ICHD-III (2013) (3)

A. Au moins 5 épisodes de nausées intenses et vomissements, remplissant les critères B et C.

B. Pattern stéréotypé pour un patient donné, et récurrent avec une périodicité prévisible.

C. Incluant chacun des critères suivants :

1. nausées et vomissements au moins 4 fois par heure
2. épisodes d'une durée $\geq$ 1 heure et jusqu'à 10 jours
3. intervalle libre entre les épisodes $\geq$ 1 semaine

D. Absence complète de symptômes entre les crises.

E. Non attribuable à une autre pathologie.

Note : L'anamnèse et l'examen clinique ne doivent pas révéler de symptôme ou signe en faveur d'une maladie gastro-intestinale.

Diagnostic différentiel

L'exclusion d'autres diagnostics différentiels fait partie de l'approche diagnostique du SVC. Les opinions d'experts de la NASPGHAN s'accordent sur l'importance de réaliser un dépistage des diagnostics différentiels potentiels chez tous les patients suspects de vomissements cycliques, avant de conclure définitivement au diagnostic. Ces examens de base, à réaliser avant l'administration de solutions intraveineuses de réhydratation, incluent un dosage sanguin des électrolytes (Na^+ , K^+ , Cl^- , HCO_3^-), du glucose, de l'urée, de la créatinine, ainsi qu'une radiographie abdominale (pour exclure une malrotation intestinale) et un ultrason rénal (pour exclure une hydronéphrose). (12)

Certains signes et symptômes spécifiques vont orienter les examens complémentaires afin d'exclure plus particulièrement certaines pathologies. (12) Des vomissements biliaires et des douleurs abdominales importantes sont souvent présents chez les enfants présentant un SVC. Néanmoins, ils sont également fréquents dans d'autres pathologies abdominales comme une obstruction intestinale sur volvulus ou sur bride post-chirurgicale, une cholélithiase, une hépatite, une pancréatite ou une obstruction de la jonction urétéro-pelvienne. Dans ces cas, et si le reste de l'examen est évocateur, un

dosage des enzymes hépatiques, pancréatiques ainsi qu'un ultrason ou un scanner abdominal seront nécessaires. (12)

La présence d'un facteur précipitant les vomissements, comme une maladie intercurrente, le jeûne, ou un apport protéinique plus important, peuvent faire suspecter des anomalies métaboliques comme un trouble de l'oxydation des acides gras, une anomalie du cycle d'urée ou du métabolisme des acides aminés et organiques, ou une mitochondriopathie. C'est pour cela que le consensus de la NASPGHAN propose d'obtenir les dosages sanguins suivants avant l'administration de solutions intraveineuses : glucose, électrolytes pour le trou anionique, lactate, ammonium, acides aminés plasmatiques, carnitine plasmatique et acylcarnitine, et au niveau urinaire, acides organiques et corps cétoniques. (12)

Un examen neurologique anormal doit faire suspecter la présence d'une hypertension intracrânienne, nécessitant une imagerie cérébrale (idéalement IRM) en urgence.

Les signes et symptômes décrits plus haut font partie de la présentation du SVC, et ce diagnostic reste avant tout un diagnostic d'exclusion, comme évoqué plus haut. (12)

Chapitre 2. Migraine et syndrome des vomissements cycliques.

Un lien entre la migraine et le SVC avait déjà été proposé en 1898 par Whitney. (2) Cette relation avait été suspectée en raison de la similitude des caractéristiques cliniques entre les deux entités, leur coïncidence chez le même enfant et l'anamnèse familiale souvent positive pour des migraines. (2)

Certains symptômes comme la pâleur, l'anorexie, les nausées, les céphalées et les vomissements sont aussi fréquemment rapportés dans les vomissements cycliques que dans la migraine. Trois quarts des enfants de chaque groupe vont souffrir de ces symptômes. Les symptômes les plus intenses (par exemple, céphalée chez les migraineux) permettent d'affiner le diagnostic. (2)

En 1904, Rachford décrivait avoir observé certains enfants avec des vomissements répétitifs développer des migraines dans les années suivantes. (2) Depuis, d'autres auteurs ont confirmé cette évolution du SVC vers la migraine chez certains patients. Hammond (1974) avait observé chez des jeunes adultes la persistance des symptômes comme les céphalées récurrentes, les douleurs abdominales et les vomissements, ayant débuté 10 ans auparavant, durant leur enfance.

(2, 14) En 1999, Li et Hayes ont rapporté l'évolution d'une série de 88 enfants ayant souffert de vomissements cycliques dans l'enfance. Ils notaient qu'un tiers (27%) des patients développait des céphalées migraineuses vers l'adolescence, et que 5% passaient par trois phases successives : le SVC, puis la migraine abdominale et enfin la céphalée migraineuse. Dans cette même étude les enfants plus jeunes, de moins de 3 ans développaient des symptômes de plus longue durée (5.8 années en moyenne) que ceux qui présentaient la maladie à un âge plus avancé. (2) Wyllie et Schlesinger en 1933, ainsi que Barlow en 1984 ont inclus pour la première fois les vomissements cycliques, les douleurs abdominales et les céphalées migraineuses dans un seul et même groupe des « troubles périodiques de l'enfance » ou « syndromes périodiques », faisant ainsi allusion à une potentielle origine étiologique commune des ces affections infantiles qui persistaient jusqu'au l'âge adulte sous forme de migraine, et que Barlow appelait « des précurseurs de la migraine adulte ». (2, 15)

En 2004, l'ICHD-II décrivait les critères diagnostiques de ce qui était désormais appelé « les syndromes périodiques de l'enfance qui sont généralement des précurseurs de la migraine ». Cet ensemble incluait le SVC, la migraine abdominale et les vertiges paroxystiques de l'enfant. (16)

La nouvelle édition de l'ICHD-III en 2013 changeait encore une fois de terminologie, en partie après la découverte du fait que certains de ces phénomènes existaient aussi chez les adultes, pour " Les syndromes épisodiques qui peuvent être associés à la migraine". Ils regroupaient cette fois sous la même rubrique le SVC, la migraine abdominale, les vertiges paroxystiques de l'enfant et le torticolis paroxystique bénin. (3)

Ces syndromes, observés tant chez les adultes que chez les enfants, ont bien été décrits durant ces dernières années par différents auteurs. (3, 15, 17) Les termes de « périodique » ou « épisodique » regroupent ainsi les caractéristiques cliniques des attaques similaires entre elles par leur présentation paroxystique, réversible et stéréotypée. Les patients avec les syndromes périodiques sont très handicapés durant les attaques mais deviennent complètement asymptomatiques en dehors des épisodes.

Cullen et MacDonald décrivaient en 1963 une relation entre le syndrome périodique et la présence de migraines dans la famille. (7) Pfau et al. avaient trouvé une anamnèse familiale de migraines plus fréquemment positive chez les enfants avec SVC que chez ceux avec des vomissements chroniques ne remplissant pas les critères

diagnostiques pour le SVC (72% vs 14%, respectivement). (2, 7)
Withers a également démontré une prévalence plus élevée de migraines chez les patients avec SVC. (2, 18) Enfin, Symon et Russel en 1995, ont trouvé une présence de migraines chez 56% des parents de premier degré de patients atteints de SVC. (2, 19)

Certains auteurs ont supposé ce lien entre migraine et vomissements cycliques sur la base d'une bonne réponse au traitement antimigraineux (cyproheptadine, amitriptyline) chez les patients avec SVC. (2, 20) De plus, Li et al. ont démontré que les patients appartenant au groupe des enfants avec un SVC associé à une migraine (enfants avec anamnèse familiale positive ou/et développement de migraines ultérieures) répondaient mieux au traitement antimigraineux que ceux du groupe de SVC non associé à une migraine. (2, 21)

Le fait que le SVC puisse évoluer avec le temps vers la migraine, en passant par d'autres types d'équivalents migraineux, soutient la théorie d'une présentation différentielle de la migraine en fonction de l'âge, sur le spectre duquel se trouve le SVC. (2)

Chapitre 3. Hypothèses étiologiques du syndrome des vomissements cycliques – des origines à l'actualité

A ce jour, et près de deux siècles après la première description du syndrome, il n'existe toujours pas d'explication physiopathologique claire au SVC.

Des nombreuses hypothèses étiologiques ont été évoquées, incluant entre autres, des causes infectieuses, allergiques, chirurgicales comme le volvulus récurrent et l'appendicite chronique, mais aussi l'insuffisance adrénérergique et même une fatigue oculaire. (2, 22) Le rôle d'une pathologie psychiatrique sous-jacente pouvant précipiter les vomissements a aussi été envisagé. (2, 23, 24) Les anomalies psychiatriques plus fréquemment observées chez ces patients, comme les troubles anxio-depressifs et les troubles de l'attention, ont été par la suite interprétés comme étant plus probablement secondaires à la maladie. (2, 25)

L'épilepsie abdominale avait été également évoquée comme cause du syndrome dans les années soixante par plusieurs auteurs, qui avaient observé un pattern de pointes de 14 et 6 Hz par seconde chez les enfants avec douleurs abdominales récurrentes, des vomissements ou les deux. (2, 26, 27) Cette hypothèse avait été par la suite infirmée par les observations d'autres auteurs. (28, 29)

Une anomalie du fonctionnement de l'axe hypothalamo-pituitaire-surrénal dans la réponse au stress pourrait également jouer un rôle dans le SVC (2). Plusieurs auteurs ont observé une activation excessive de l'axe hypothalamo-pituitaire-surrénal chez ces patients. (2) Ce même profil a aussi été observé par Li et al. en 1999 chez des enfants avec une clinique plus marquée, avec un nombre de vomissements plus élevé et une durée plus longue des épisodes. (21) Selon le même auteur la corticoréline (CRH, corticotropin-releasing hormone) pourrait être le médiateur entre « le cerveau » et « l'estomac ». La libération de CRH par l'hypothalamus en réponse à un stress, déclencherait ainsi une cascade, avec induction de la sécrétion pituitaire de l'adrénocorticotrophine (ACTH, adrenocorticotrophic hormone) qui à son tour stimulerait la production de cortisol et de catécholamines. Ceci permettrait d'expliquer en partie comment les facteurs de stress induisent une réponse générale avec des vomissements (2).

L'implication d'une anomalie du système nerveux autonome dans l'étiologie des syndromes périodiques évoquée par Cullen et MacDonald en 1963 a été soutenue par d'autres. (2, 11, 30) Les symptômes présents dans le SVC, comme la pâleur, la léthargie,

l'hypersalivation, la rougeur faciale, la fièvre, les vomissements et la diarrhée pourraient être l'expression du système végétatif. Quelques auteurs ont pu démontrer une augmentation de l'activation de ce système chez les enfants affectés, soit par mesure d'une hypertonie sympathique au niveau cardiovasculaire, soit par mesure d'une dysrythmie gastrique à l'electrogastrogramme. (2, 30) Il est cependant difficile de savoir si ces éléments observés sont des phénomènes accompagnant « habituellement » les symptômes primaires ou s'ils sont réellement le reflet d'une anomalie sous-jacente du système autonome (2).

Une origine métabolique a été l'une des premières évoquées dans le SVC. L'hypoglycémie et l'acidocétose observées lors des épisodes ont d'abord été mises sur le compte d'une réserve hépatique insuffisante de glycogène voir d'une « intoxication du foie ». (2, 22) L'acidocétose est aujourd'hui plutôt reconnue comme le résultat des vomissements prolongés. (31) En 1907 Richards évoquait déjà la possibilité d'une capacité diminuée d'oxydation de différentes substances, comme les acides gras. (2, 32) Plus tard, des hypothèses impliquant des anomalies du cycle de l'urée, de l'oxydation des acides gras ou une perturbation de la chaîne respiratoire mitochondriale ont à nouveau été avancées. (2, 33-35) Il est aussi plausible que l'origine étiologique

émane d'un modèle plus complexe, multifactoriel, et englobant la migraine, le stress induit par l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénal et un dysfonctionnement du système autonome. (2)

Welch a rapporté chez des patients migraineux des évènements cellulaires métaboliques et électrophysiologiques qui conduiraient à une hyperexcitabilité neuronale. (36, 37) Une des origines de l'hyperexcitabilité cérébrale pourrait être une production réduite d'énergie au niveau mitochondrial. Une réduction de l'oxydation mitochondriale tant au niveau périphérique que cérébrale a ainsi été démontrée par la résonance magnétique avec spectroscopie au phosphore 31 chez les patients adultes atteints de migraine avec aura. (38) L'ensemble de ces éléments suggère un probable dysfonctionnement mitochondrial cérébral chez les patients migraineux. (39) Ces mêmes observations ont également été notées chez des patients avec mitochondriopathie connue. (40) Le lactate et le pyruvate, marqueurs biologiques non-spécifiques des maladies mitochondriales, ont été retrouvés dans des valeurs anormalement élevées dans le compartiment plasmatique de patients migraineux suggérant un lien entre la dysfonction de la phosphorylation oxydative et la migraine. (41)

Des agents thérapeutiques avec effet positif sur le métabolisme

mitochondrial ont aussi montré un effet positif dans le traitement des migraines. Ces agents incluent notamment la riboflavine (vitamine B2), le coenzyme Q10, le magnésium, la niacine, la carnitine, le topiramate et l'acide lipoïque.

Enfin, plusieurs études ont identifié des mutations spécifiques de l'ADN mitochondrial comme responsables de la migraine chez certains patients. (42-45)

En utilisant le modèle de la migraine, Li et Balint suspectaient que le SVC était une pathologie d'origine centrale (Figure 1) (2). Selon ce modèle une sensibilité accrue de base induite par une mitochondriopathie ou canalopathie, pourrait augmenter la susceptibilité de l'individu au stress par les facteurs déclenchants énumérés plus haut, avec comme conséquence une hyperexcitabilité cérébrale. Ceci activerait un mécanisme actuellement inconnu, conduisant à une dépolarisation corticale, induisant elle-même une activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Cette dernière étant activée par la CRH, elle mènerait à la libération d'ACTH, d'ADH (Antidiuretic hormone), de cortisol et de catécholamines, ainsi qu'à la réaction vagale déclenchant les vomissements.

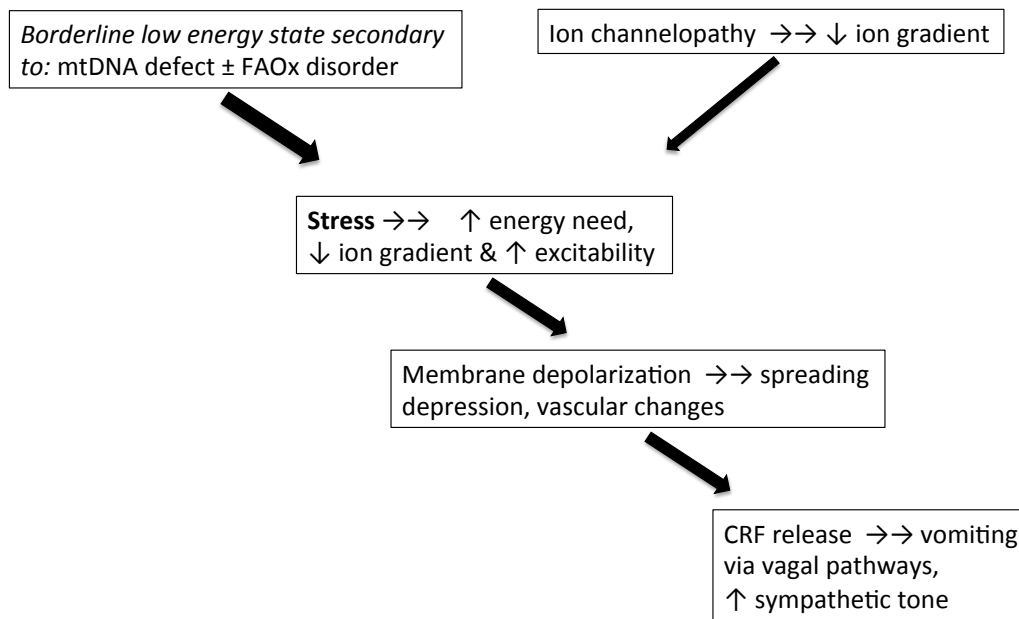


Figure 1. Modèle du schéma de la physiopathologie du syndrome des vomissements cycliques selon Li et Balint. *Abréviations:* mtDNA: mitochondrial DNA. FAOx: fat oxidation disorder. CRF: corticotropin-releasing factor.

Cette figure a été publiée dans *Advances in pediatrics*, volume 47, Li B.U.K and Balint Jane, Cyclic vomiting syndrome: evolution in our understanding of a Brain-Gut Disorder, page 117, Copyright Elsevier (2000). (2)

Selon ce modèle, une mitochondriopathie pourrait être à l'origine du SVC. Plusieurs auteurs, poursuivent actuellement les investigations de

la piste mitochondriale au niveau génétique. (33, 46-50) L'ADN mitochondrial étant essentiellement hérité de la mère, on peut suspecter un lien entre le SVC et la migraine par héritage maternel. (39, 48, 51, 52)

Les 37 gènes de l'ADN mitochondrial sont exclusivement impliqués dans la phosphorylation oxydative. (53) Une variation ou une mutation sur l'un d'entre eux pourrait être à l'origine du SVC. Certains polymorphismes de l'ADN mitochondrial ont d'ailleurs déjà été décrits dans le SVC. (39, 48-53) Ces résultats demandent encore confirmation. A l'inverse, des patients présentant un SVC ont été décrits comme présentant des signes indirects de mitochondriopathie, se manifestant par la présence de marqueurs biochimiques, histologiques et enzymatiques, ainsi que des manifestations intrafamiliales phénotypiques variables en fonction de l'âge, du début des symptômes et de la sévérité de la maladie. (4, 51, 54) Selon cette hypothèse, le métabolisme énergétique serait un facteur important dans la pathogenèse du SVC.

Chapitre 4. Approche thérapeutique du syndrome des vomissements cycliques.

L'approche thérapeutique du SVC inclut une thérapie de soutien à proposer durant les attaques de vomissements, et des mesures prophylactiques en-dehors des épisodes aigus. Les recommandations habituelles pour le traitement symptomatique en cas de crise aiguë incluent une hydratation intraveineuse, des hautes doses d'antagonistes sérotoninergiques, et des triptans par voie intranasale. (12)

Il n'existe pas de consensus clair et bien établi pour le traitement prophylactique du SVC de l'enfant. Chez les patients adultes, l'amitriptyline est la molécule prophylactique la plus documentée avec 80% d'effets satisfaisants sur la durée et la fréquence des vomissements. Elle est suivie par le propranolol et la cyproheptadine.

(55) Dans une revue systématique de la littérature, les antidépresseurs tricycliques ont montré une réponse clinique chez 67.5% des patients pédiatriques et le propranolol a démontré une amélioration dans la fréquence des épisodes chez 86.8% des patients.

(56) Le phénobarbital a été associé à une résolution complète des symptômes chez 78.6% des patients pédiatriques dans d'autres études. (12, 57) Aucun effet bénéfique n'a été observé après

consommation de marijuana chez l'adulte et le jeune adulte, par contre, en-dehors d'une amélioration du comportement anxieux. (58, 59) La NASPGHAN propose donc la cyproheptadine, le propranolol et l'amitriptyline comme traitement prophylactique de première ligne pour le SVC chez l'enfant. (12) On constate que toutes ces molécules sont également utilisées avec un certain succès dans la migraine. Néanmoins, il faut prendre en compte le fait que ces recommandations sont basées sur un niveau d'évidence peu élevé et que tous les médicaments prophylactiques décrits ci-dessus sont associés à des effets secondaires potentiellement sévères, ce qui peut compliquer leur utilisation chez l'enfant.

Comme décrit précédemment, le métabolisme énergétique semble jouer un rôle important dans la pathogenèse du SVC. Dans ce sens, et comme pour la migraine, afin de tenter d'améliorer la fonction énergétique mitochondriale, deux cofacteurs, la L-carnitine et la coenzyme Q10, connus pour leur rôle dans le métabolisme mitochondrial, ont déjà été utilisés dans le traitement prophylactique chez les patients adultes et pédiatriques affectés du SVC, avec de bons résultats. (60-63)

Chapitre 5. La riboflavine ou la vitamine B2 dans la migraine

La riboflavine, ou vitamine B2, est une vitamine soluble qui se trouve naturellement dans certains aliments carnés (le foie, le rein, le cœur) et dans certaines plantes (amandes, champignons, légumes à feuilles vertes, etc).

La riboflavine est un précurseur des deux coenzymes appelés flavines (la flavine-mononucleotide et la flavine-adenosine-dinucleotide). Concrètement, la flavine mononucleotide ou riboflavine-5-phosphate est l'un des composants du complexe I (la NADH déshydrogénase) et la flavine-adenosine-dinucleotide est un composant du complexe II (la succinate déshydrogénase). Les deux sont des cofacteurs de nombreuses enzymes impliquées dans le transport des électrons de la chaîne respiratoire mitochondriale. Elles sont capitales pour le métabolisme des graisses, des hydrates de carbone et des protéines, et pour leur transformation en énergie.

Une déficience sévère en riboflavine pourrait faire baisser la production des coenzymes, menant à un métabolisme énergétique insuffisant et, en conséquence, à une déplétion en énergie. La Figure 2 montre le rôle de la riboflavine dans la chaîne de transport énergétique.

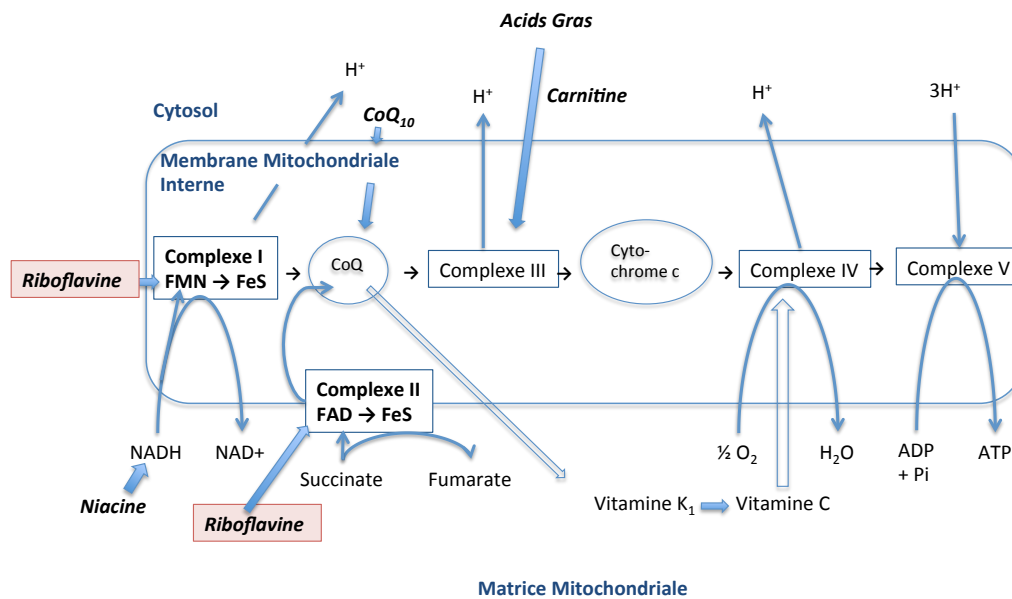


Figure 2. Modèle de l'intervention de la riboflavine au niveau de la chaîne respiratoire mitochondriale. Les protons (H⁺) sont pompés de la matrice mitochondriale vers l'espace inter-membranaire à travers les complexes I, I II, and IV. Cette figure a été publiée dans Journal of the American Dietetic Association, Volume 103, Barbara Marriage, M. Thomas Clandinin, D. Moira Glerum, Nutritional cofactor treatment in mitochondrial disorders, Pages 1029–1038, Copyright Elsevier (2003). (64)

Certains auteurs ont supplémenté en vitamine B2 des patients connus pour une myopathie mitochondriale, plus précisément ceux avec une

déficience plus marquée au niveau du complexe I, qui est la plus grande enzyme de la chaîne du transport des électrons. (65, 66) La riboflavine a par la suite été utilisée dans la prophylaxie des migraines chez les adultes et les enfants. (67-73)

Chez les adultes, une étude importante (randomisée et contrôlée), la première étude publiée par Schoenen en 1998, portant sur une cohorte de 55 patients avec migraine, montrait une différence de réponse significative entre le groupe qui avait reçu la riboflavine (400mg par jour, 59% de réponses favorables) et celui qui avait reçu un placebo (15% de réponses favorables). Cette étude démontrait la sécurité thérapeutique de cette approche et l'intérêt économique du traitement prophylactique par riboflavine, par rapport aux autres traitements habituellement proposés. (73)

Une autre étude, par Maizels et al. en 2004 avec 49 patients atteints de migraines, comparait deux groupes. Le premier était traité par riboflavine 400mg, magnésium 300mg et extraits de camomille 100mg, tandis que le deuxième était traité par 25mg de riboflavine par jour. Les deux groupes ont montré une réduction de 50% du nombre des épisodes de migraine, sans qu'il n'y ait de différence significative entre eux. (72)

Une étude en double aveugle, multicentrique, randomisée et

contrôlée, a été publiée par Gaul et al. en 2015. Elle compare l'efficacité de la combinaison de 400mg de riboflavine, 600mg de magnésium et 150 mg de coenzyme Q10 contre placebo, chez 150 patients adultes souffrant de migraines, sur une durée de trois mois. Cette étude a montré une réduction significative des jours de migraine chez les patients traités par la combinaison thérapeutique. (70) Deux autres études, non contrôlées ni randomisées, ont été réalisées chez des patients adultes par Boehnke en 2005 et Schoenen en 1994. Boehnke a pu montrer une réduction de la fréquence des crises de migraine de 50% après 3 et 6 mois de traitement par riboflavine. De même, la fréquence d'utilisation du traitement antimigraineux d'urgence était réduite de façon significative après 3 mois de traitement. (67)

Pour la population pédiatrique, MacLennan et al., en 2008, ont réalisé une étude contrôlée, randomisée en double aveugle avec un design parallèle. L'étude compare l'effet de riboflavine à 200mg contre placebo pour une durée de 3 mois chez 48 enfants atteints de migraines. A la fin du troisième mois, une réduction de 50% du nombre des crises de migraine par mois était présente chez 66.6% des patients du groupe placebo contre 44.4% dans le groupe riboflavine, sans que cette différence soit significative ($p= 0.125$). Il n'y avait pas de changement au niveau de la sévérité des crises et l'impact sur la

durée des épisodes n'était pas rapporté. (71)

Bruijin et al. ont décrit en 2010, dans une étude croisée, en double-aveugle, randomisée et contrôlée, l'effet de l'administration de 50mg de riboflavine par jour chez 42 enfants sur une durée de 4 mois. Les auteurs n'ont pas retrouvé de différence significative au niveau de la fréquence, de l'intensité ou de la durée des crises de migraine entre la riboflavine et le placebo. (68) Condo et al., en 2009, rapportent leurs résultats d'une étude rétrospective non contrôlée chez 41 enfants avec migraine sévère ayant reçu 200 à 400mg de riboflavine sur une durée de 6 mois. En termes d'efficacité, 68% des enfants traités avec riboflavine avaient expérimenté une réduction de 50% de la fréquence des épisodes migraineux. Les auteurs avaient considéré non éthique l'utilisation de placebo chez ces patients. (69) Cette étude montre que la réduction de la fréquence des épisodes des céphalées augmente à partir du 4^{ème} mois de traitement, de façon similaire à ce qui avait été observé par Boehnke et al. chez l'adulte.

Chapitre 6. Riboflavine dans le syndrome des vomissements cycliques

Il ressort des paragraphes précédents, que le fait d'assurer les stocks énergétiques mitochondriaux en riboflavine pourrait avoir une influence positive sur la phosphorylation oxydative mitochondriale, et

par conséquent être associé à une amélioration des symptômes du SVC.

Dans le travail qui a fait l'objet de la publication que nous présentons plus bas, nous décrivons les résultats de l'observation clinique de trois enfants chez lesquels le diagnostic de SVC a été posé. Ces trois enfants ont été traités par riboflavine à dosage croissant jusqu'au maximum 400mg par jour en deux prises pour une durée minimale de 12 mois. Nos résultats sur l'efficacité et la sécurité de cette molécule chez ces trois enfants sont encourageants. Aucun de trois enfants n'a présenté d'effets secondaires et le traitement a montré une disparition complète des symptômes chez deux d'entre eux et une nette amélioration du tableau clinique chez le troisième. Par ce travail, nous apportons également des données additionnelles sur la posologie et la durée du traitement à envisager, ainsi que des propositions pouvant encourager de futures études prospectives sur ce sujet.

Bibliographie de l'introduction

1. Heberden W. Commentaries on The History and Cure of Diseases. 3rd ed. London, United Kingdom 1806.
2. Li BU, Balint JP. Cyclic vomiting syndrome: evolution in our understanding of a brain-gut disorder. *Adv Pediatr*. 2000;47:117-60.
3. Headache Classification Committee of the International Headache S. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013;33(9):629-808.
4. Li BU, Misiewicz L. Cyclic vomiting syndrome: a brain-gut disorder. *Gastroenterol Clin North Am*. 2003;32(3):997-1019.
5. Fitzpatrick E, Bourke B, Drumm B, Rowland M. The incidence of cyclic vomiting syndrome in children: population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(4):991-5; quiz 6.
6. Li BU, Fleisher DR. Cyclic vomiting syndrome: features to be explained by a pathophysiologic model. *Dig Dis Sci*. 1999;44(8 Suppl):13S-8S.
7. Pfau BT, Li BU, Murray RD, Heitlinger LA, McClung HJ, Hayes JR. Differentiating cyclic from chronic vomiting patterns in children: quantitative criteria and diagnostic implications. *Pediatrics*. 1996;97(3):364-8.
8. Sunku B, LI BUK. Textbook of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. London, United Kingdom: Taylor and Francis Group; 2004.
9. Tarbell SE, Li BU. Anxiety Measures Predict Health-Related Quality of Life in Children and Adolescents with Cyclic Vomiting Syndrome. *J Pediatr*. 2015;167(3):633-8 e1.
10. Forbes D, Withers G, Silburn S, McKelvey R. Psychological and social characteristics and precipitants of vomiting in children with cyclic vomiting syndrome. *Dig Dis Sci*. 1999;44(8 Suppl):19S-22S.
11. 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(3):363-6.
12. 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. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;47(3):379-93.

13. www.romecriteria.org.
14. Hammond J. The late sequelae of recurrent vomiting of childhood. *Dev Med Child Neurol*. 1974;16(1):15-22.
15. Cuvellier JC, Lepine A. Childhood periodic syndromes. *Pediatr Neurol*. 2010;42(1):1-11.
16. Headache Classification Subcommittee of the International Headache S. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. Cephalalgia. 2004;24 Suppl 1:9-160.
17. Gelfand AA. Episodic Syndromes That May Be Associated With Migraine: A.K.A. "the Childhood Periodic Syndromes". *Headache*. 2015;55(10):1358-64.
18. Withers GD, Silburn SR, Forbes DA. Precipitants and aetiology of cyclic vomiting syndrome. *Acta Paediatr*. 1998;87(3):272-7.
19. Symon DN, Russell G. The relationship between cyclic vomiting syndrome and abdominal migraine. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1995;21 Suppl 1:S42-3.
20. Andersen JM, Sugerman KS, Lockhart JR, Weinberg WA. Effective prophylactic therapy for cyclic vomiting syndrome in children using amitriptyline or cyproheptadine. *Pediatrics*. 1997;100(6):977-81.
21. Li BU, Murray RD, Heitlinger LA, Robbins JL, Hayes JR. Is cyclic vomiting syndrome related to migraine? *J Pediatr*. 1999;134(5):567-72.
22. Osman AA. "Debility" in Children and Cyclical Vomiting. *Br Med J*. 1929;1(3551):150-2.
23. Davenport CW, Zrull JP, Kuhn CC, Harrison SI. Cyclic vomiting. *J Am Acad Child Psychiatry*. 1972;11(1):66-87.
24. Reinhart JB, Evans SL, McFadden DL. Cyclic vomit in children: seen through the psychiatrist's eye. *Pediatrics*. 1977;59(3):371-7.
25. Hoyt CS, Stickler GB. A study of 44 children with the syndrome of recurrent (cyclic) vomiting. *Pediatrics*. 1960;25:775-80.
26. Gibbs EL, Gibbs FA. Electroencephalographic evidence of thalamic and hypothalamic epilepsy. *Neurology*. 1951;1(2):136-44.
27. Millichap JG, Lombroso CT, Lennox WG. Cyclic vomiting as a form of epilepsy in children. *Pediatrics*. 1955;15(6):705-14.
28. Papatheophilou R, Jeavons PM, Disney ME. Recurrent abdominal pain: a clinical and electroencephalographic study. *Dev Med Child Neurol*. 1972;14(1):31-44.
29. Rashed H, Abell TL, Familoni BO, Cardoso S. Autonomic function in cyclic vomiting syndrome and classic migraine. *Dig*

- Dis Sci. 1999;44(8 Suppl):74S-8S.
30. Chong SK. Electrogastrography in cyclic vomiting syndrome. Dig Dis Sci. 1999;44(8 Suppl):64S-73S.
 31. Miller R. An Address on SO-CALLED ACIDOSIS IN CHILDREN. Br Med J. 1933;2(3806):1103-5.
 32. Howland J, Richards AN. Some possible etiological factors in the recurrent vomiting of children. Arch Pediatr. 1957;74(8):303-13.
 33. Boles RG, Chun N, Senadheera D, Wong LJ. Cyclic vomiting syndrome and mitochondrial DNA mutations. Lancet. 1997;350(9087):1299-300.
 34. Pavlakis SG, Phillips PC, DiMauro S, De Vivo DC, Rowland LP. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes: a distinctive clinical syndrome. Ann Neurol. 1984;16(4):481-8.
 35. Stanley CA, Hale DE, Coates PM, Hall CL, Corkey BE, Yang W, et al. Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in children with non-ketotic hypoglycemia and low carnitine levels. Pediatr Res. 1983;17(11):877-84.
 36. Welch KM. Scientific basis of migraine: speculation on the relationship to cyclic vomiting. Dig Dis Sci. 1999;44(8 Suppl):26S-30S.
 37. Welch KM, Ramadan NM. Mitochondria, magnesium and migraine. J Neurol Sci. 1995;134(1-2):9-14.
 38. Barbiroli B, Montagna P, Cortelli P, Funicello R, Iotti S, Monari L, et al. Abnormal brain and muscle energy metabolism shown by ³¹P magnetic resonance spectroscopy in patients affected by migraine with aura. Neurology. 1992;42(6):1209-14.
 39. Sparaco M, Feleppa M, Lipton RB, Rapoport AM, Bigal ME. Mitochondrial dysfunction and migraine: evidence and hypotheses. Cephalalgia. 2006;26(4):361-72.
 40. Barbiroli B, Montagna P, Martinelli P, Lodi R, Iotti S, Cortelli P, et al. Defective brain energy metabolism shown by in vivo ³¹P MR spectroscopy in 28 patients with mitochondrial cytopathies. J Cereb Blood Flow Metab. 1993;13(3):469-74.
 41. Okada H, Araga S, Takeshima T, Nakashima K. Plasma lactic acid and pyruvic acid levels in migraine and tension-type headache. Headache. 1998;38(1):39-42.
 42. Anttila V, Winsvold BS, Gormley P, Kurth T, Bettella F, McMahon G, et al. Genome-wide meta-analysis identifies new susceptibility loci for migraine. Nat Genet. 2013;45(8):912-7.
 43. Cutrer FM, Smith JH. Human studies in the pathophysiology of

- migraine: genetics and functional neuroimaging. *Headache*. 2013;53(2):401-12.
44. Silberstein SD, Dodick DW. Migraine genetics: Part II. *Headache*. 2013;53(8):1218-29.
 45. Yorns WR, Jr., Hardison HH. Mitochondrial dysfunction in migraine. *Semin Pediatr Neurol*. 2013;20(3):188-93.
 46. Boles RG, Senadheera D, Wong LJC. Vomiting, anorexia, and mitochondrial DNA disease - Reply. *Lancet*. 1998;351(9100):448-.
 47. Boles RG, Williams JC. Mitochondrial disease and cyclic vomiting syndrome. *Dig Dis Sci*. 1999;44(8 Suppl):103S-7S.
 48. Ito M, Tran Le S, Chaudhari D, Higashimoto T, Maslim A, Boles RG. Screening for mitochondrial DNA heteroplasmy in children at risk for mitochondrial disease. *Mitochondrion*. 2001;1(3):269-78.
 49. Wang Q, Ito M, Adams K, Li BU, Klopstock T, Maslim A, et al. Mitochondrial DNA control region sequence variation in migraine headache and cyclic vomiting syndrome. *Am J Med Genet A*. 2004;131(1):50-8.
 50. 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*. 2009;29(7):719-28.
 51. Boles RG, Adams K, Ito M, Li BU. Maternal inheritance in cyclic vomiting syndrome with neuromuscular disease. *Am J Med Genet A*. 2003;120A(4):474-82.
 52. Boles RG, Adams K, Li BU. Maternal inheritance in cyclic vomiting syndrome. *Am J Med Genet A*. 2005;133A(1):71-7.
 53. Shoffner JM, Wallace DC. Oxidative phosphorylation diseases and mitochondrial DNA mutations: diagnosis and treatment. *Annu Rev Nutr*. 1994;14:535-68.
 54. Boles RG, Powers AL, Adams K. Cyclic vomiting syndrome plus. *J Child Neurol*. 2006;21(3):182-8.
 55. Hejazi RA, McCallum RW. Cyclic vomiting syndrome: treatment options. *Exp Brain Res*. 2014;232(8):2549-52.
 56. Lee LY, Abbott L, Mahlangu B, Moodie SJ, Anderson S. The management of cyclic vomiting syndrome: a systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012;24(9):1001-6.
 57. Gokhale R, Huttenlocher PR, Brady L, Kirschner BS. Use of barbiturates in the treatment of cyclic vomiting during childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1997;25(1):64-7.
 58. Galli JA, Sawaya RA, Friedenbergs FK. Cannabinoid hyperemesis

- syndrome. *Curr Drug Abuse Rev.* 2011;4(4):241-9.
59. Venkatesan T, Sengupta J, Lodhi A, Schroeder A, Adams K, Hogan WJ, et al. An Internet survey of marijuana and hot shower use in adults with cyclic vomiting syndrome (CVS). *Exp Brain Res.* 2014;232(8):2563-70.
 60. 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.
 61. 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.
 62. Markley HG. CoEnzyme Q10 and riboflavin: the mitochondrial connection. *Headache.* 2012;52 Suppl 2:81-7.
 63. Van Calcar SC, Harding CO, Wolff JA. L-carnitine administration reduces number of episodes in cyclic vomiting syndrome. *Clin Pediatr (Phila).* 2002;41(3):171-4.
 64. Marriage B, Clandinin MT, Glerum DM. Nutritional cofactor treatment in mitochondrial disorders. *J Am Diet Assoc.* 2003;103(8):1029-38.
 65. Bernsen PL, Gabreels FJ, Ruitenbeek W, Hamburger HL. Treatment of complex I deficiency with riboflavin. *J Neurol Sci.* 1993;118(2):181-7.
 66. Ogle RF, Christodoulou J, Fagan E, Blok RB, Kirby DM, Seller KL, et al. Mitochondrial myopathy with tRNA(Leu(UUR)) mutation and complex I deficiency responsive to riboflavin. *J Pediatr.* 1997;130(1):138-45.
 67. 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. *Eur J Neurol.* 2004;11(7):475-7.
 68. Bruijn J, Duivenvoorden H, Passchier J, Locher H, Dijkstra N, Arts WF. Medium-dose riboflavin as a prophylactic agent in children with migraine: a preliminary placebo-controlled, randomised, double-blind, cross-over trial. *Cephalalgia.* 2010;30(12):1426-34.
 69. Condo M, Posar A, Arbizzani A, Parmeggiani A. Riboflavin prophylaxis in pediatric and adolescent migraine. *J Headache Pain.* 2009;10(5):361-5.
 70. Gaul C, Diener HC, Danesch U, Migravent Study G. 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.
71. MacLennan SC, Wade FM, Forrest KM, Ratanayake PD, Fagan E, Antony J. High-dose riboflavin for migraine prophylaxis in children: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Child Neurol*. 2008;23(11):1300-4.
 72. Maizels M, Blumenfeld A, Burchette R. A combination of riboflavin, magnesium, and feverfew for migraine prophylaxis: a randomized trial. *Headache*. 2004;44(9):885-90.
 73. Schoenen J, Jacquy J, Lenaerts M. Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis. A randomized controlled trial. *Neurology*. 1998;50(2):466-70.

Riboflavin in cyclic vomiting syndrome: efficacy in three children

Anastasia Martinez-Esteve Melnikova¹ · Michela G. Schäppi² · Christian Korff¹

Received: 31 March 2015 / Revised: 8 July 2015 / Accepted: 13 July 2015
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

Abstract Cyclic vomiting syndrome is an episodic disorder considered to be a migraine variant. Riboflavin is efficient in the prophylactic treatment of migraines in adults. We describe the effectiveness and tolerance of riboflavin treatment in three children with cyclic vomiting syndrome. All of them fulfilled the diagnosis criteria for cyclic vomiting syndrome. They received prophylactic monotherapy with riboflavin for at least 12 months. Excellent response and tolerability was observed.

Conclusion: Based on clinical observation in three cases, riboflavin may be an effective and safe prophylactic treatment for children with cyclic vomiting syndrome.

Keywords Cyclic vomiting syndrome · Migraine · Riboflavin · Periodic syndromes · Children

Abbreviations

CVS	Cyclic vomiting syndrome
mtDNA	Mitochondrial DNA
CNS	Central nervous system
31P-MRS	Phosphorus magnetic resonance spectroscopy

What is Known:

- CVS is one of the “childhood periodic syndromes” classified as a migraine subtype by the International Headache Society.
- Riboflavin is currently used as a prophylactic treatment in patients with migraine.

What is New:

- Riboflavin may be an effective and safe prophylactic treatment for children with CVS.
- Increasing doses of riboflavin and long periods of prophylaxis may be needed in some children..

Revisions received: 04 June 2015 / 09 July 2015

✉ Anastasia Martinez-Esteve Melnikova
anastasia.martinez-e.melnikova@outlook.com

Michela G. Schäppi
michela.tempia@grangettes.ch

Christian Korff
Christian.Korff@hcuge.ch

¹ Pediatric Neurology, Child and Adolescent Department, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland

² Pediatric Gastroenterology, Grangettes Clinic, Geneva, Switzerland

Introduction

Cyclic vomiting syndrome (CVS) is a periodic syndrome characterized by stereotyped recurrent episodes of vomiting separated by symptom-free periods [14]. It is a severe and debilitating condition that often requires extensive evaluations, repeated hospitalizations, and long-term psychological support. Diagnosis is based on the description of the clinical presentation and the exclusion of secondary etiologies. It can affect patients of all age categories. Its prevalence is estimated at 1.9 to 2.3 % of school children [15].

The International Headache Society classifies CVS as a migraine subtype—one of the “childhood periodic syndromes” that also include abdominal migraine, benign paroxysmal vertigo of childhood, and benign paroxysmal torticollis (ICHD-II Appendix 1.3.3) [14, 10]. These paroxysmal conditions of childhood are reported to precede the subsequent appearance of migraine in later childhood [14, 10].

The etiology of CVS remains unknown. Like for migraine, one hypothesis is an acute deficient supply of mitochondrial energy reserves in stressful situations, as a result of mtDNA mutations [6]. Riboflavin (vitamin B₂) is a cofactor involved in the mitochondrial electron transport chain. It is currently

used as a prophylactic treatment in patients with migraine [13, 22].

No data about riboflavin prophylaxis for pediatric CVS was found using the keywords “riboflavin” and “cyclic vomiting” in a PubMed search; all resources being solicited without restriction. We report on the effectiveness and tolerance of riboflavin treatment in three children with CVS.

Case reports

Patient 1

This 12-year-old boy was suffering from attacks of vomiting since the age of 2 months. He initially vomited sporadically at irregular intervals; since the age of 1 year, he started vomiting several times per episode and presented up to 20 episodes per day at intervals of 1 week. Between the age of 7 and 9 years, the episodes were less frequent and more irregular.

The patient was otherwise healthy and developing normally. He did not complain of headache. He did not present any academic or behavioral problems. Medical history revealed that he was positive for hepatitis C, probably transmitted during pregnancy. No further information about the patient's family was available, as he had been adopted at 6 months.

At 9 years, he was hospitalized due to an exacerbation of vomiting episodes (up to 20 per day), accompanied by slight hematemesis. An esophagogastroduodenoscopy showed mild gastroesophagitis, a gastric biopsy showed no evidence for *Helicobacter pylori* or malignancy, and esophageal pH monitoring showed functional dyspepsia. Metabolic tests and CNS imaging were normal (Table 1). The patient was discharged with the diagnosis of CVS and was prescribed a prophylactic treatment of cyproheptadine (8 mg twice/day) and an acute treatment of nasal sumatriptan (10 mg/dose). Both treatments were abandoned, as no efficacy was observed after four additional episodes.

At his first visit to our unit, at 12 years, vomiting episodes were occurring every 7–10 days, preceded by nausea, headache, and tiredness. They began around 5 a.m., lasted 24–72 h, and were triggered by stress. Oral riboflavin was prescribed in monotherapy as a compounded medication at the dose of 20 mg twice a day. Although the episodes decreased to one episode per 15 days, the dose was increased to 400 mg/day after 1 year of treatment. At the age of 14 years, i.e., 24 months after beginning the treatment, he presented one single and mild vomiting episode every 3 months. Therapeutic compliance was good, per parents' report.

Patient 2

This 12-year-old girl had presented with recurrent attacks of vomiting since the age of 7 years. She presented two vomiting

episodes per month, each one lasting for 2–4 days, but was completely asymptomatic between attacks. A few isolated episodes had appeared during a plane flight. No other apparent physical or psychological precipitating factors were detected.

The patient had a history of esophageal atresia operated on the second day of life and reoperated at 9 months for esophageal narrowing. Since then, she was treated with omeprazole. She also had scoliosis and strabismus and required a psychiatric follow-up for depression. Family history was positive for migraines in her mother.

An extensive evaluation excluded secondary narrowing and vestibular dysfunction, as well as other common differential diagnoses (Table 1). She was diagnosed with CVS at 12 and a prophylactic treatment of riboflavin was administered, prescribed as a compounded medication. She received doses of 30 mg twice a day for 1 month. Although the episodes were shorter, with duration of 2 to 3 h, they were still observed at the frequency of three episodes in 2 months. The doses were increased to 50 mg twice a day, and, after 1 month, to 400 mg/day. After 15 months of treatment with good compliance per parents' report, not a single episode of vomiting had been reported.

Patient 3

This 4-year-old girl presented stereotyped recurrent attacks of vomiting every 2–3 weeks since the age of 3 years. The episodes usually began early in the morning or at night and could last 24–36 h. During these attacks, she also complained of unusual tiredness, loss of appetite, and headaches. She was completely asymptomatic between episodes.

The patient was carrying a ventriculoperitoneal (VP) shunt for hydrocephalus that had developed following a perinatal intraventricular hemorrhage. She also presented a mild development delay. A history of migraine was present in several members of the family.

Multiple investigations were realized during repeated hospitalizations, notably to exclude intracranial hypertension secondary to VP shunt dysfunction: the several CT-scans that were performed never showed any signs consistent with that diagnosis; the drainage system was nevertheless completely revised and changed, which did not improve the clinical presentation. Basic metabolic tests were normal, as well as all additional blood tests performed (Table 1).

CVS was diagnosed at the age of 4 and the patient was prescribed prophylactic monotherapy with riboflavin at 10 mg/day (VITAMINE B2 Streuli® drag 10 mg) for 12 months. The compliance was good, per parent's report. The patient presented her last vomiting episode 10 days after the beginning of the treatment. Since then, no other episodes of vomiting or headache occurred during the 4 years that followed cessation of treatment.

Table 1 Evaluation in three patients with CVS

	Patient 1	Patient 2	Patient 3
Blood tests	Blood count, Na, K, Cl, Mg, calcium, phosphate, glucose, ammonium, lactate, creatinine, BUN, acid-base status. AST, ALT, g-glutamyltransferase, lipase, pancreatic amylase.	Blood count, Na, K, Cl, Mg, calcium, phosphate, glucose, ammonium, lactate, acid-base status.	Blood count, Na, K, Cl, Mg, calcium, phosphate, glucose, ammonium, lactate, creatinine, BUN, acid-base status. AST, ALT, g-glutamyltransferase, lipase, pancreatic amylase.
Urine status	Normal.	–	Normal.
Metabolic tests	Plasma and urine amino acids. Urine organic acids. Acylcarnitine profile analysis.	–	Plasma and urine amino acids. Urine organic acids.
Gastroenterological evaluation	Esophagogastro-duodenoscopy: slight chronic gastritis and esophagitis. <i>Helicobacter pylori</i> or malignancy (gastric biopsy): no evidence. Abdominal ultrasound. 24-h esophageal pH monitoring: functional dyspepsia.	Upper gastrointestinal series: normal. <i>Helicobacter pylori</i> antigen in stool: negative. Abdominal X-ray.	– – Abdominal X-ray. –
CNS evaluation	Cerebral computed tomography. Fundoscopic examination. Cerebral MRI. –	– Fundoscopic examination. Cerebral MRI. –	Cerebral computed tomography. Fundoscopic examination. Cerebral MRI. Shuntography.
Others	–	Vestibular functions.	–

BUN blood urea nitrogen, AST aspartate transaminase, ALT alanine transaminase, CNS central nervous system

Discussion

Our three pediatric patients fulfilled the diagnostic criteria for CVS [14]. The extensive evaluations (Table 1), realized during the acute episodes, and the spontaneous recovery of the three children allowed excluding other etiologies, such as infectious diseases, electrolyte and acid-base imbalance, bowel obstruction, hepatitis, pancreatitis, biliary and urinary tracts anomalies, gallbladder disease, increased intracranial pressure and inborn errors of metabolism [14]. Patient 2 and patient 3 benefited of additional evaluations in order to exclude any complication of their underlying problems that could have alternatively explained the vomiting episodes.

Based on the mitochondrial hypothesis explained below and the benefits observed in adults with migraine in some studies [2, 17, 23], we used riboflavin as prophylactic treatment in our patients. Riboflavin was administered alone (i.e., not as part of a multivitamin preparation), in monotherapy and for at least 12 months in all of them. The elder patients (patients 1 and 2) received increasing doses of riboflavin two times a day and up to 400 mg/day, the maximal dose utilized in previous studies with adult's migraine and in patients with mitochondriopathies [19, 21, 23, 24]. The youngest patient (patient 3), who received smaller doses, rapidly showed positive results. Based on parents' report, the compliance was good in all three cases. In summary, excellent response was

noticed in one patient and a complete disappearance of symptoms was observed in the other two, without adverse effects.

The pathophysiology of migraine remains incompletely understood. However, biochemical studies and studies with phosphorus magnetic resonance spectroscopy (31P-MRS) have shown the presence of an impairment of the brain oxidative energy metabolism in patients with migraine. These findings suggest a dysfunction of mitochondria in the brain of patients with migraine, decreasing its ability to respond to bigger energy demand during interactions with environmental triggers [1, 25]. On this basis, certain authors proposed riboflavin as a prophylactic treatment in migraine [18, 23].

Riboflavin is a precursor of flavin mononucleotide and flavin-adenosine-dinucleotide, cofactors for multiple reduction-oxidation enzymes that play important roles in oxidative reactions in mitochondria respiratory chain complexes. This mechanism suggests that replenishing migraine patients' mitochondrial energy stores using riboflavin could influence mitochondrial phosphorylation. Administering riboflavin in patients with classic mitochondriopathies has been shown to bring clinical and biochemical improvement [19, 21, 24]. Similarly, the efficacy and safety of riboflavin in migraine have been described in several studies [2, 17, 23]. Studies in adults showed more promising results than those in children [7, 9, 16]. It is possible that methodological difficulties and pharmacokinetic consideration of riboflavin could explain these differences [8]. Although there is still no reliable

evidence on this subject, the American Academy of Neurology and the Canadian Headache Society have recognized riboflavin as a prophylactic treatment for migraine patients [13, 22].

Given the fact that CVS is classified as a subtype of migraine, the question as to whether beneficial effects of riboflavin might be observed in CVS patients seems legitimate.

Different etiological hypotheses about the pathogenesis of CVS were proposed in recent years. Certain authors proposed that energy deficits due to mitochondrial dysfunction could initiate the vomiting cascade in individuals with CVS, under common stress conditions, such as infections or psychological stress [6, 15]. As CVS is frequently associated with a familial history of migraine in mothers, researchers have explored the possibility of a maternal inheritance of mitochondrial diseases in patients with CVS [4]. mtDNA is generally derived from the ovum. Consequently, individuals related through females share the same mtDNA sequence. In light of this, variations in any mtDNA's 37 genes, all-critical for oxidative phosphorylation, could represent risk factors for the development of CVS. Indeed, certain mtDNA polymorphisms were found to be associated with CVS [29, 30]. These data suggest that energy metabolism is an important factor in CVS pathogenesis, theoretically justifying the use of therapies directed at mitochondrial function. Two mitochondrial-targeted cofactors, L-carnitine and coenzyme Q10, have already showed their utility in the prophylactic treatment of CVS [3, 5, 18, 28].

To our knowledge, there is no consensus for prophylactic treatment in CVS in children. Mostly based on small retrospective clinical series of evidence level II, the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition recommends cyproheptadine or propranolol as prophylaxis for children younger than 5 years old and amitriptyline or propranolol for older ones [14]. Other studies also recommend phenobarbital. Unfortunately, all prophylactic drugs cited above have potential side effects that may preclude their widespread use in children. In that perspective, riboflavin is of particular interest.

Our observations suggest that riboflavin may be an effective and safe prophylactic treatment for children with CVS. They also bring additional data about potential beneficial effect of increasing doses of riboflavin in children and suggest that long periods of prophylaxis may be needed in some patients.

Based on the controversial results of previous studies about riboflavin's efficacy in migraine patients, conclusions would need to be drawn in that disease prior to the development of prospective trials about the efficacy of riboflavin in CVS. Most of the studies in migraine patients report doses of riboflavin between 200 and 400 mg/day in one single administration, following data presented for mitochondrial diseases [12, 16, 17, 23]. However, pharmacokinetic data show that the maximal absorption dose of riboflavin in humans is 27 mg

with saturation doses at 30–50 mg and a half-life of 1–2 h [26]. This observation suggests that multiple daily dosing might be required to achieve better efficacy, implying a possible cumulative effect of riboflavin in the mitochondrial stocks. Longer duration of therapy also might be needed in certain patients. Trials designed for a maximum period of 3 months showed controversial results on efficacy of riboflavin in migraine, while those designed for more than 3 months showed positive results [2, 9]. This suggests that specific doses of riboflavin might differ from one patient to the next. In that perspective, one may consider dosing serum levels of riboflavin before and during treatment in each patient in order to determine personal effective serum levels [20].

We did not perform any molecular analysis of mtDNA in our patients. Investigating a potential relationship between specific mtDNA haplogroups and therapeutic response to riboflavin in CVS patients may nevertheless be of particular interest, as already studied in migraine patients [11]. Finally, functional and metabolic cerebral imaging studies, such as 31P-MRS, before and under riboflavin administration may also be helpful to understand the pathogenesis of CVS and the effect of riboflavin.

Since our case series is a small observational study, larger-scale double-blind prospective studies of CVS patients are needed to confirm our experience.

Acknowledgments We would like to thank Dr. Charles-Antoine Haenggeli for his careful revision of the manuscript before its initial submission.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest The authors declare that they have no competing interests.

Ethical approval This article does not contain any studies with animals performed by any of the authors. For this type of study, formal consent is not required.

Funding source None.

Financial disclosure The authors have no financial relationships relevant to this article to disclose.

Authors' contributions Anastasia Martinez-Estève Melnikova contributed to the acquisition, analysis, and interpretation of data; carried out the literature search; conceptualized and designed the study; drafted and critically reviewed the manuscript; and approved the final manuscript as submitted. Dr Schäppi contributed to the acquisition, analysis, and interpretation of data, and to the conceptualization and design of the study; critically reviewed the manuscript and approved the final manuscript as submitted. Christian Korff contributed to the coordination and supervision of data collection at the three sites of acquisition, to the analysis and interpretation of data, to the conceptualization and design the study, and to the review and revision of the manuscript and approved the final manuscript as submitted.

References

- Barbiroli B, Montagna P, Cortelli P, Funicello R, Iotti S, Monari L et al (1992) Abnormal brain and muscle energy metabolism shown by 31P magnetic resonance spectroscopy in patients affected by migraine with aura. *Neurology* 42:1209–1214
- Boehnke C, Reuter U, Flach U, Schuh-Hofer S, Einhaupl KM, Arnold G (2004) High-dose riboflavin treatment is efficacious in migraine prophylaxis: an open study in a tertiary care centre. *Eur J Neurol* 11:475477. doi:10.1111/j.1468-1331.2004.00813
- Boles RG (2011) 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* 11:102. doi:10.1186/1471-2377-11-102
- Boles RG, Adams K, Li BU (2005) Maternal inheritance in cyclic vomiting syndrome. *Am J Med Genet A* 133A:71–77. doi:10.1002/ajmg.a.30524
- Boles RG, Lovett-Barr MR, Preston A, Li BU, Adams K (2010) Treatment of cyclic vomiting syndrome with co-enzyme Q10 and amitriptyline, a retrospective study. *BMC Neurol* 10:10. doi:10.1186/1471-2377-10-10
- Boles RG, Williams JC (1999) Mitochondrial disease and cyclic vomiting syndrome. *Dig Dis Sci* 44:103S–107S
- Bruijn J, Duivenvoorden H, Passchier J, Locher H, Dijkstra N, Arts WF (2010) Medium-dose riboflavin as a prophylactic agent in children with migraine: a preliminary placebo-controlled, randomised, double-blind, cross-over trial. *Cephalalgia* 30:1426–1434. doi:10.1177/033310241036510606333102410365106
- Colombo B, Saraceno L, Comi G (2014) Riboflavin and migraine: the bridge over troubled mitochondria. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 35(Suppl 1):141–144. doi:10.1007/s10072-014-1755-z
- Condo M, Posar A, Arbizzani A, Parmeggiani A (2009) Riboflavin prophylaxis in pediatric and adolescent migraine. *J Headache Pain* 10:361–365. doi:10.1007/s10194-009-0142-2
- Cuvellier JC, Lepine A (2010) Childhood periodic syndromes. *Pediatr neurol* 42:1–11. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2009.07.001S0887-8994(09)00344-0
- Di Lorenzo C, Pierelli F, Coppola G, Grieco GS, Rengo C, Ciccolella M et al (2009) Mitochondrial DNA haplogroups influence the therapeutic response to riboflavin in migraineurs. *Neurology* 72:1588–1594. doi:10.1212/WNL.0b013e3181a4126972/18/1588
- Gaul C, Diener HC, Danesch U (2015) Improvement of migraine symptoms with a proprietary supplement containing riboflavin, magnesium and Q10: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *J Headache Pain* 16:516. doi:10.1186/s10194-015-0516-6
- Holland S, Silberstein SD, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E (2012) Evidence-based guideline update: NSAIDs and other complementary treatments for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology* 78:1346–1353. doi:10.1212/WNL.0b013e3182535d0c78/17/1346
- Li BU, Lefevre F, Chelmsky GG, Boles RG, Nelson SP, Lewis DW et al (2008) North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition consensus statement on the diagnosis and management of cyclic vomiting syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 47:379–393. doi:10.1097/MPG.0b013e318173ed3900005176-200809000-00022
- Li BU, Misiewicz L (2003) Cyclic vomiting syndrome: a brain-gut disorder. *Gastroenterol Clin North Am* 32:997–1019
- MacLennan SC, Wade FM, Forrest KM, Ratanayake PD, Fagan E, Antony J (2008) High-dose riboflavin for migraine prophylaxis in children: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Child Neurol* 23:1300–1304. doi:10.1177/088307380831805323/11/1300
- Maizels M, Blumenfeld A, Burchette R (2004) A combination of riboflavin, magnesium, and feverfew for migraine prophylaxis: a randomized trial. *Headache* 44:885–890. doi:10.1111/j.1526-4610.2004.04170
- Markley HG (2012) Coenzyme Q10 and riboflavin: the mitochondrial connection. *Headache* 52(Suppl 2):81–87. doi:10.1111/j.1526-4610.2012.02233.x
- Marriage B, Clandinin MT, Glerum DM (2003) Nutritional cofactor treatment in mitochondrial disorders. *J Am Diet Assoc* 103:1029–1038. doi:10.1053/jada.2003.50196S0002822303004760
- O'Brien HL, Hershey AD (2010) Vitamins and paediatric migraine: riboflavin as a preventative medication. *Cephalalgia* 30:1417–1418. doi:10.1177/03331024103783580333102410378358
- Penn AM, Lee JW, Thuillier P, Wagner M, Maclure KM, Menard MR et al (1992) MELAS syndrome with mitochondrial tRNA(Leu)(UUR) mutation: correlation of clinical state, nerve conduction, and muscle 31P magnetic resonance spectroscopy during treatment with nicotinamide and riboflavin. *Neurology* 42:2147–2152
- Pringsheim T, Davenport W, Mackie G, Worthington I, Aube M, Christie SN, Gladstone J, Becker WJ (2012) Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis. *The Canadian journal of neurological sciences Le journal canadien des sciences neurologiques* 39:S1–S9. doi:B8311210P2528QT4
- Schoenen J, Jacquy J, Lenaerts M (1998) Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis. A randomized controlled trial. *Neurology* 50:466–470
- Scholte HR, Busch HF, Bakker HD, Bogaard JM, Luyt-Houwen IE, Kuyl LP (1995) Riboflavin-responsive complex I deficiency. *Biochim Biophys Acta* 1271:75–83
- Sparaco M, Feleppa M, Lipton RB, Rapoport AM, Bigal ME (2006) Mitochondrial dysfunction and migraine: evidence and hypotheses. *Cephalalgia* 26:361–372. doi:10.1111/j.1468-2982.2005.01059.x
- Taylor FR (2011) Nutraceuticals and headache: the biological basis. *Headache* 51:484–501. doi:10.1111/j.1526-4610.2011.01847.x
- The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition (2004). *Cephalalgia* 24 Suppl 1:9–160
- Van Calcar SC, Harding CO, Wolff JA (2002) L-carnitine administration reduces number of episodes in cyclic vomiting syndrome. *Clin Pediatr (Phila)* 41:171–174
- Wang Q, Ito M, Adams K, Li BU, Klopstock T, Maslim A et al (2004) Mitochondrial DNA control region sequence variation in migraine headache and cyclic vomiting syndrome. *Am J Med Genet A* 131:50–58. doi:10.1002/ajmg.a.30323
- Zaki EA, Freilinger T, Klopstock T, Baldwin EE, Heisner KR, Adams K et al (2009) Two common mitochondrial DNA polymorphisms are highly associated with migraine headache and cyclic vomiting syndrome. *Cephalalgia* 29:719–728. doi:10.1111/j.1468-2982.2008.01793.xCHA1793