



# Ataxie familiale par déficit en vitamine E et épilepsie ; Association ou coïncidence? Familial Ataxia with vitamin E deficiency & epilepsy; Association or coincidence?



Zouiri Ghizlane, Kriouile Yamna  
Service de pédiatrie 2a, unité de neuro-pédiatrie,  
Hôpital des Enfants, Rabat ; Maroc.  
Email : dr.zouiri@gmail.com  
Conflits d'intérêts : aucun.

## Résumé

**Introduction:** Le déficit familial isolé en vitamine E est une maladie héréditaire autosomique récessive extrêmement rare et sévère entraînant une ataxie, due à une anomalie génétique qui empêche le recyclage de la vitamine E dans l'organisme. Aucun cas d'association avec une épilepsie n'a été rapporté jusqu'à nos jours. Nous rapportons le cas d'un déficit familial en vitamine E associé à une épilepsie.

**Observation:** Il s'agit d'une enfant âgée de 5 ans, hospitalisée à l'unité de neuro-pédiatrie de l'Hôpital des Enfants de Rabat au Maroc pour état de mal épileptique tonico-clonique généralisé. Issue d'un mariage consanguin de 1er degré et dernière d'une fratrie de 4, le diagnostic d'un déficit familial en vitamine E a été retenu chez toute la fratrie, suite à une ataxie Friedreich-like survenue chez le frère le plus âgé, avec une supplémentation en vitamine E démarrée 8 mois plutôt chez toute la fratrie. Une épilepsie temporale a été retrouvée chez le frère aîné, chez notre patiente et chez sa sœur jumelle décédée dans un tableau d'état de mal épileptique. Le dosage de la vitamine E réalisé chez l'enfant était revenu très abaissé malgré la supplémentation. L'EEG avait montré un foyer épileptique temporal chez notre patiente ainsi que chez son frère aîné, et le reste du bilan neuroradiologique était sans particularité.

**Conclusion:** La découverte d'un déficit familial en vitamine E chez cette famille a été associée avec une ataxie Friedreich-like chez deux enfants. Ceci soulève l'hypothèse d'un lien entre un déficit familial en vitamine E et l'épilepsie?

**Mots-clés:** Déficit en vitamine E- Epilepsie partielle- Ataxie.

## Summary

**Introduction:** Ataxia with isolated vitamin E deficiency is an autosomal recessive hereditary disease extremely rare and severe causing ataxia due to a genetic defect that prevents the recycling of vitamin E in the body. No cases of association with epilepsy have been reported until now. We report the case of a family deficiency in vitamin E associated with epilepsy.

**Observation:** It is a 5 years old child, hospitalized in the pediatric neuro-unit of the Children's Hospital of Rabat in Morocco for generalized tonic-clonic status epilepticus. The diagnosis of a familiar deficiency in vitamin E was confirmed after the occurrence of the Friedreich-like ataxia in the older brother. The notion of temporal lobe epilepsy was found in the older brother, as well as in our patient and her twin sister who died in an array of status epilepticus. Despite supplementation, vitamin E levels remained very low. Our

patient. The EEG showed for the older brother an epileptic focus in temporal as well as in our patient and the rest of neuroradiological assessment was unremarkable.

**Conclusion:** The discovery of an AVED in this family has been associated with Friedreich ataxia, that allows us to hypothesize an eventual link between a familial deficiency of vitamin E and epilepsy?

**Keywords :** Vitamin E deficiency- Partial Epilepsy- Ataxia.

## Introduction

L'ataxie avec déficit isolé en vitamine E ou AVED est une maladie héréditaire autosomique récessive récemment localisée sur le chromosome 8q13 [1] entraînant une ataxie, due à une anomalie génétique qui empêche le recyclage de la vitamine E dans l'organisme, 13 mutations ont été découvertes jusqu'à ce jour chez 27 familles [2]. Nous rapportons le cas d'un déficit familial en vitamine E associé à une épilepsie.

## Observation

La fillette H.L. est âgée de 5 ans, hospitalisée à l'unité de neuro-pédiatrie de l'hôpital des enfants de Rabat au Maroc pour état de mal épileptique inaugural. Issue d'un mariage consanguin de 1er degré (parents cousins germains), la patiente a 2 frères aînés et une sœur jumelle (fausse jumelle) :

- Le frère aîné de 13 ans, avait un bon développement psychomoteur jusqu'à l'âge de 10ans, où il a développé une ataxie cérébelleuse aigue. Un bilan étiologique réalisé était revenu normal, notamment une IRM cérébro-médullaire, un bilan métabolique (chromatographie des acides aminés dans le sang, lactatémie, ammoniémie, électrophorèse des lipo-protéines), la recherche des anti-corps anti-neurones (anti-Hu, anti-Yo, anti-Ri, anti-CV2, anti-amphisyn, anti-Ma1, anti-Ma2) et l'examen ophtalmologique avec fond d'œil. Le dosage de la vitamine E était revenu bas à 4µmol/l.

Le patient a été mis sous vitamine E 500 mg/jour. 6 mois plus tard, l'enfant a présenté une crise épileptique partielle, sans anomalie détectée sur l'EEG inter-critique, mis depuis sous Carbamazépine.

- Le frère de 9 ans, bon développement psychomoteur, chez qui le dosage de la vitamine E dans le cadre du dépistage familial d'une hypo-vitaminose E était revenu abaissé à 8µmol/l, mis sous vitamine E 500 mg/jour.

- La sœur jumelle avait un bon développement psychomoteur jusqu'à l'âge de 3 ans et demi où l'enfant est décédée suite à un état de mal épileptique tonico-clonique généralisée inaugural et chez qui le dosage de la vitamine E n'a

pas pu être réalisé.

Le développement psychomoteur de la patiente était normal, elle a bénéficié du dosage de la vitamine E dans le cadre du dépistage familial, qui était revenu très abaissé à  $1\mu\text{mol/l}$  suite auquel elle a été mise sous  $500\text{mg/jour}$  de vitamine E. Une surveillance semestrielle du taux de vitamine E sanguin sous traitement était prévu mais n'a pas été réalisée par la famille.

Huit mois après de début de la thérapie à base de vitamine E, la patiente a présenté un trouble du comportement à type d'agitation et d'agressivité ayant duré 3 heures, suivi par l'installation d'une crise épileptique partielle tonico-clonique du membre supérieur droit secondairement généralisée compliquée d'un état de mal épileptique tonico-clonique ayant cessé sous phénobarbital  $20\text{mg/kg}$  en perfusion intraveineuse. La tomodynamométrie cérébrale ainsi que le bilan biologique réalisés en urgence étaient revenus sans anomalie. L'évolution immédiate fut marquée par l'installation d'une ataxie. La patiente est actuellement sous Carbamazépine et vitamine E avec un état neurologique stationnaire et arrêt des convulsions.

### **Discussion**

Le déficit en vitamine E est une maladie extrêmement rare mais sévère. Elle touche de manière égale les hommes et les femmes originaires du bassin méditerranéen. Elle est due à une mutation du gène codant pour la protéine transporteur de l'alpha tocophérol & -TTP rentrant dans le cadre d'une maladie autosomique récessive. Deux formes d'ataxie autosomique récessive due à un déficit en vitamine E ont été décrites, la première identifiée est l'abétalipoprotéïnémie dans laquelle le déficit en vitamine E est dû à un défaut de formation des chylomicrons et l'absence des Very Low-Density Lipoproteins (VLDL), et la deuxième forme est le déficit familial isolé en vitamine E due à un défaut d'incorporation de la vitamine E dans les VLDL [2], entraînant une déficience de la protéine de recyclage de la vitamine E, d'où sa disparition rapide après absorption et apparition d'effet oxydant sur les membranes cellulaires [1]. Elle se manifeste par une ataxie cérébrale, une dysarthrie, une faiblesse musculaire, un syndrome pyramidal avec signe de Babinski, une aréflexie et une altération de la sensibilité vibratoire. Le diagnostic d'AVED est réalisé par dosage de la vitamine E dont le taux circulant est très bas. Quelques cas ont été rapportés depuis 1981, et malgré le nombre réduit de familles étudiées, il existe une très grande variabilité phénotypique allant de l'ataxie par déficit en vitamine E à une dégradation neurologique modérée ou à une symptomatologie d'apparition très retardée [3].

Dans la famille étudiée, une ataxie aigue est apparue à l'âge de 10 ans chez le frère aîné, avec un bilan biologique, neuro-radiologique et électroencéphalographique normal, notamment une IRM cérébro-médullaire, un EEG, un EMG, le bilan des maladies métaboliques (acide lactique, ammoniémie, chromatographie des acides aminés, électrophorèse des lipoprotéines) et le bilan auto-immun (Ac anti-HU, et les Ac anti-neurones). Seul le dosage de la vitamine E était revenu bas à  $4\mu\text{mol/l}$  (normale :  $16-35\mu\text{mol/l}$ ), ce qui a permis de retenir le diagnostic d'une ataxie aigue par déficit en vitamine E, ou AVED chez le patient, même en l'absence d'analyse génétique qui n'est pas nécessaire au diagnostic.

Sur le plan évolutif et 6 mois après la supplémentation en vitamine E, une épilepsie partielle est apparue chez cet enfant, traité par Carbamazépine. Chez notre patiente la symptomatologie initiale était épileptique suivie immédiatement de l'installation d'une ataxie. L'analyse génétique à la recherche d'une anomalie au niveau du chromosome 8 est en cours pour les membres de la famille.

Un traitement par supplémentation en vitamine E par voie orale ou parentérale chez les patients pré- ou pauci-symptomatiques avec un déficit isolé en vitamine E peut faire régresser les altérations neurologiques comme chez le frère asymptomatique de notre patiente qui après un recul de 2 ans n'a développé aucune manifestation clinique de la maladie, par contre, chez les patients avec des formes avancées le même traitement peut prévenir l'évolution des détériorations neurologiques même s'il n'y a pas d'amélioration neurologique noté comme le cas de notre patiente qui a gardé l'ataxie sans apparition d'autres manifestations neurologiques [4, 5].

L'existence d'une consanguinité parentale, le déficit en vitamine E présent chez le père et les 4 enfants, la négativité des bilans neuro-radiologiques du frère aîné et de notre patiente, l'apparition de crises épileptiques initialement partielles chez le frère aîné, notre patiente et sa sœur jumelle suggèrent fort probablement l'existence d'un substratum génétique commun expliquant l'apparition de crises épileptiques en association avec le déficit en vitamine E. A notre connaissance, à ce jour, aucun cas d'épilepsie, n'a été rattaché au déficit isolé en vitamine E.

### **Conclusion**

La découverte d'un déficit familial en vitamine E chez cette famille a été associée à une ataxie Friedreich-like et une épilepsie temporale chez deux enfants. Y a-t-il un substratum anatomique entre un déficit familial en vitamine E et l'apparition d'une épilepsie partielle temporale?

### **Références**

- 1-Ben Hamida, M., Belal, S., Sirugo, G., Ben Hamida, C., Pannayides, K., Ionannou, P. et al. Friedreich's ataxia phenotype not linked to chromosome 9 and associated with selective autosomal recessive vitamin E deficiency in two inbred Tunisian families 1993; *Neurology* 43, 2179-83.
- 2-Cavalier L, Ouahchi K, Kayden HJ, Di Donato S, Reutenauer L, Mandel JL, Koenig M. Ataxia with isolated Vitamin E Deficiency : heterogeneity of mutations and phenotypic variability in a large number of families. *Am. J. Hum. Genet.* 1998; 62: 301-10.
- 3-Marzouki N, Benomar A, Yahyaoui M, Birouk N, Elouazzani M, Chkili T, et al. Vitamin E deficiency ataxia with (744 del A) mutation on a-TTP gene: genetic and clinical peculiarities in Moroccan patients. *Eur J Med Genet.* 2005; 48 (1): 21-8.
- 4-Schuelke M, Mayatepek E, Inter M, Becker M, Pfeiffer E, Speer A, et al. Treatment of ataxia in isolated vitamin E deficiency caused by-tocopherol transfer protein deficiency. *J Pediatr.* 1999; 134 (2): 240-4.
- 5-Martinello F, Fardin P, Ottina M, Ricchieri GL, Koenig M, Cavalier L, Trevisan CP. Supplemental therapy in isolated vitamin E deficiency improves the peripheral neuropathy and prevents the progression of ataxia. *F. Martinello , P.*