



Ataxie révélant un déficit constitutionnel en vitamine E

Ataxia reveals an inherited deficiency of vitamin E

رنح مظهر لعوز فيتامين E البنيوي

N. Dini, R. Abilkassem, H. Ourrai, H. Elyajouri, R. Oulhyane, F. Rouibaa, M. Kmari, A. Agadr.

الملخص :

يعد الرنح المصاحب لعوز فيتامين E البنيوي مرضاً وراثياً خطيراً ونادراً جداً، يتسبب في اضطرابات في المشي والتوازن. توجد المورثة المسؤولة على الذراع الطويل للصبغي 8. وتتدهور الأعراض العصبية في غياب العلاج البديل مسببة لفقدان التحكم الذاتي وبالتالي استعمال الكرسي المتحرك. تشبه الأعراض السريرية مرض فريدريخ ولكن الحالة تتحسن بإعطاء فيتامين E. لدينا حالة لمرضى يبلغ من العمر 14 سنة، من أبوين أقارب، قاطن في المستشفى بسبب رنح. بدأت الأعراض تدريجياً قبل 18 شهراً بظهور اضطراب في المشي ثم التوازن، عدم القدرة على عمل حركة سريعة منتظمة باليدين وصعوبة في التطق (تلعثم)، دون أعراض بالجهاز الهضمي. وكشف الفحص السريري عن وجود انحناء في العمود الفقري (جنف) مع تشوه في الأقدام، رنح حركي مع غياب ردود الأفعال الوترية العميقة ووجود علامة بابنسكي من خلال فحص الجهاز العصبي بدون وجود أعراض عصبية. لا يعاني المريض من نقص في النمو (الطول والوزن) بينما لم يظهر فحص العيون نقصاً في الرؤية. بين تحليل الدم معدلاً منخفضاً جداً فيتامين E ($2\mu\text{mol/l}$ (16-35) لهذا استفاد المريض من جرعات يومية من الفيتامين E لمدة طويلة عن طريق الفم، وكانت النتائج إيجابية بعد سنتين بحيث استقرت الأعراض العصبية وتوقف تطور المرض.

الكلمات الأساسية : نقص فيتامين E، الرنح، مرضى فريدريخ.

Résumé :

L'ataxie avec déficit constitutionnel en vitamine E est une affection héréditaire d'origine génétique très rare et sévère entraînant des troubles de la marche et de l'équilibre. Le gène responsable est localisé sur le bras long du chromosome 8. En l'absence du traitement substitutif, les signes neurologiques s'aggravent conduisant à la perte de l'autonomie. Le tableau clinique est similaire de celui de l'ataxie de Friedreich mais il existe un traitement curatif. Notre observation concerne un patient de 14 ans, hospitalisé pour bilan d'ataxie chronique. De parents consanguins, les symptômes ont débuté 18 mois auparavant par l'installation progressive d'un trouble de la marche et de l'équilibre avec tremblement des mains, une dysarthrie sans symptomatologie digestive. L'examen clinique trouve une scoliose dorsolombaire et des pieds creux, l'examen neurologique note une ataxie cinétique, l'absence des réflexes ostéo-tendineux. Il n'a pas de retard staturo-pondéral. L'examen ophtalmologique est sans anomalies. Le dosage de la vitamine E dans le sang est revenu effondré à $2\mu\text{mol/l}$ (N : 16 à 35). L'enfant est mis sous vitamine E par voie orale au long cours, et l'évolution est marquée après un recul de deux ans par une amélioration des signes cliniques, biologique et radiologique avec un arrêt de la progression de la maladie.

Devant tout tableau clinique d'ataxie chronique phénotype Friedreich, nous recommandons de réaliser systématiquement le dosage sérique de la vitamine E.

Mots clés : ataxie, déficit en vitamine E, maladie de Friedreich.

Abstract :

Ataxia which is caused by deficiency of vitamin E is an inherited neurodegenerative disorder characterized by impaired ability of coordinate voluntary movements (ataxia) and rare peripheral neuropathy. The responsible gene is located on the long arm of chromosome 8. In the absence of replacement therapy, neurological signs worsen with loss of autonomy. The clinical picture is very similar to Friedreich's ataxia but there is a cure for deficiency of vitamin E. Ataxia. We report a case of a 14 years old patient of consanguineous parents hospitalized for chronic ataxia. The symptoms started 18 months earlier with a progressive gait disturbances, and balance and hand tremor, dysarthrie, without gastrointestinal symptoms. Clinical examination showed a thoracolumbar scoliosis. And pes cavus, neurological examination noticed a kinetic ataxia, absence of tendon reflexes. There was no failure to thrive. The ophthalmologic examination was without abnormalities.

The determination of vitamin E level in the blood was low up to 2 pmol/l (N: 16-53 pmol/l). The child has a long term oral vitamin E treatment, and the evolution was marked after two years by an improvement of clinical signs, biological and radiological signs with stoppage of the disease progression.

In any case of phenotype Friedreich chronic ataxia, we recommend performing a systematic determination of serum vitamin E level.

Keywords : ataxia, vitamin E deficiency, Friedreich's disease.

Tiré à part : N. Dini : Service de pédiatrie, Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V, CHU de Rabat - Salé, Maroc.

Introduction

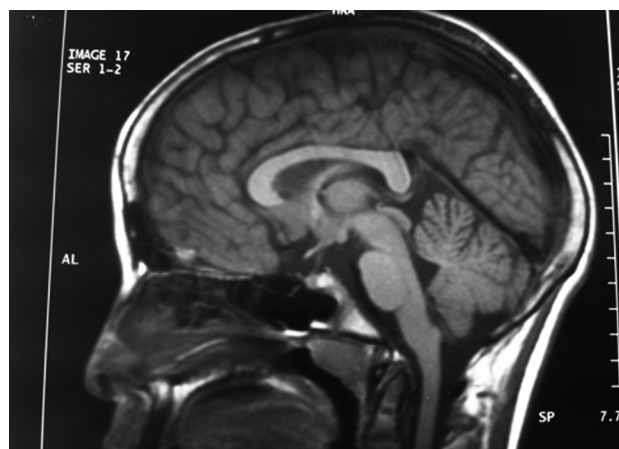
L'ataxie avec déficit constitutionnel en vitamine E est une maladie héréditaire à transmission autosomique récessive, très rare et de pronostic sévère. Le gène responsable est localisé sur le bras long du chromosome 8 codant pour une protéine responsable du recyclage de la vitamine E. L'affection est fréquente dans le bassin méditerranéen. Le tableau clinique est similaire à celui de l'ataxie de Friedreich. L'ataxie avec déficit constitutionnel est curable et le diagnostic est facile et repose sur le dosage systématique de la vitamine E devant toute ataxie chronique.

Observation

M.S, garçon âgé de 14 ans et demi, hospitalisé pour bilan d'ataxie chronique. Les parents sont consanguins au 1er degré, deuxième d'une fratrie de quatre. Il n'y a pas de cas similaire dans la famille. Il a un bon développement psychomoteur et cognitif et sans problèmes scolaires. L'histoire de la maladie remonte à 18 mois par l'installation progressive d'une dysarthrie, d'une difficulté à la marche, une fatigabilité aux 4 membres, puis apparaissent des tremblements au niveau des mains. Le patient ne présentait pas de symptomatologie digestive notamment pas de diarrhée chronique. L'examen clinique trouvait un patient en bon état général, sans déficit pondéral ni retard statural. La marche était ébrieuse avec un Gowers et un Rombers positifs. Les réflexes ostéo-tendineux (ROT) étaient absents avec un signe de Babinski bilatéral. Il n'y avait pas de nystagmus. Le patient avait une attitude scoliotique et des pieds creux avec des orteils en marteau. L'examen cardio-vasculaire était normal. La radiographie du rachis dorso-lombo-sacré notait une scoliose dorsolombaire modérée. L'IRM cérébrale montrait une discrète atrophie cérébelleuse [figure 1]. Les potentiels évoqués auditifs étaient diminués. L'échocardiogramme était normal. Il n'y avait pas de signes de mal absorption digestive. La glycémie était normale. Le dosage de la vitamine E est revenu effondré à 2 $\mu\text{mol/l}$ (VN= 16 à 35).

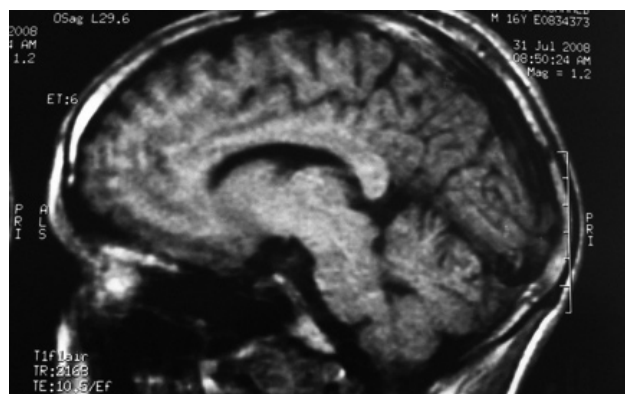
Nous avons conclu à une ataxie chronique en rapport avec un déficit constitutionnel de la vitamine E. Nous n'avons pas pu avoir le consentement des parents pour la recherche de la mutation. Nous avons mis le malade sous traitement substitutif par la vitamine E à la dose de 1200 mg par jour en deux prises le matin et soir au milieu des repas. Nous avons insisté sur la prise avec une tranche de pain tartiné au beurre. Une kinésithérapie fonctionnelle régulière est également prescrite. Après un recul de deux ans, une nette amélioration était notée aussi bien clinique au niveau des tremblements, de la marche et de la parole, biologique que radiologique [figure 2].

Figure 1



IRM cérébrale montrant une discrète atrophie cérébelleuse

Figure 2



IRM cérébrale montrant l'amélioration de l'atrophie cérébelleuse traitement substitutif

Discussion

Les ataxies cérébelleuses autosomiques récessives constituent un groupe hétérogène et complexe de la pathologie héréditaire neurodégénérative qui affectent le cervelet et/ou le tractus spino-cérébelleux, le cordon postérieur de la moelle épinière et les nerfs périphériques. Le tableau clinique est dominé par une ataxie cérébelleuse associée éventuellement à d'autres symptômes neurologiques ou extra neurologiques et est à l'origine d'un handicap moteur majeur avant l'âge de 30 ans [1,2]. L'ataxie avec déficit constitutionnel en vitamine E est une maladie autosomique récessive rare rentrant dans le cadre des maladies neurodégénératives spinocérébelleuses. La vitamine E est synthétisée par la foie, et formée de 278 acides aminés codés sur le chromosome 8. Des mutations dans l'alpha tocophérol sont à l'origine de l'ataxie progressive spinocérébelleuse avec déficit constitutionnel en vitamine E [3,4].

La vitamine E est un nutriment essentiel et un antioxydant essentiel. Ses niveaux plasmatiques dépendent de la prise orale, de l'absorption et la liaison à une lipoprotéine circulante (l'alpha tocophérol). Si la protéine hépatique (l'alpha tocophérol) est déficiente, la vitamine E n'est plus recyclée et disparaît rapidement de l'organisme après son absorption [2,3, 4].

La première description a été rapportée en 1981 par Burck et al chez un garçon de 12 ans qui présente une ataxie cérébelleuse avec un taux sérique très bas en vitamine sans pathologie intestinale sous jacents. L'ataxie avec déficit constitutionnel en vitamine E est caractérisée cliniquement par des symptômes neurologiques identiques à ceux de la maladie de Freidreich qui fait partie également des hérédo-dégénérescences spinocérébrales. Le gène de la maladie Freidreich est identifié en 1989 par Chamberlain et al sur le bras long du chromosome 9 [6]. En 1988, on identifie 13 mutations dans le gène de la protéine de transfert de l'alpha tocophérol chez 27 familles. Quatre mutations ont été trouvées chez plus de deux familles indépendantes dont la 744 DelA qui est la plus fréquente en Afrique du nord [7]. En 1995, on identifie la mutation du gène codant

pour la protéine hépatique responsable du transfert et le recyclage de l'alpha tocophérol (alpha TTP) et depuis on attribue ces désordres neurologiques uniquement à un déficit constitutionnel en vitamine E [8].

D'après Marzouki et al l'ataxie due au déficit constitutionnel en vitamine E a été décrite surtout chez des familles du bassin méditerranéen et le Japon. L'incidence est plus élevée aux pays de l'Afrique du nord où le taux des mariages consanguins est assez important. La même mutation 744 DelA est retrouvée aussi bien en Tunisie qu'au Maroc [3]. Des cas de L'ataxie avec déficit constitutionnel en vitamine E, ont été également rapportés en Europe notamment en France, en Belgique, en Allemagne, au Portugal, en Espagne, et les mutations sont différentes de celle retrouvée au nord d'Afrique [6].

La maladie apparaît dans l'enfance avec une moyenne de 11 ans, et se manifeste par une neurodégénérescence des voies nerveuses allant du cervelet à la moelle épinière et conduit en l'absence du diagnostic étiologique à l'incapacité de marcher à l'âge de 20 à 30 ans. Le tableau clinique comprend des troubles de la coordination, une dysarthrie, une abolition des réflexes, un trouble de la sensibilité profonde, des pieds creux et une scoliose. L'atteinte cardiaque est rare [2]. La dystonie peut se voir dans certains rares cas [5].

Le principal diagnostic différentiel reste la maladie de Freidreich car les deux affections partagent le même phénotype. Certes, la recherche génétique de la mutation permet de confirmer le diagnostic mais elle n'est pas de pratique courante dans notre contexte. Par une étude comparative des conductions nerveuses périphériques, de la biopsie du nerf et des potentiels évoqués somesthésiques chez 15 patients atteints de l'ataxie de Freidrich et 15 patients atteints de l'ataxie de Freidreich phénotype avec déficit sélective en vitamine E ; une équipe tunisienne a montré que les mécanismes physiopathologiques impliqués dans les deux affectations sont différents. Dans l'ataxie de Freidreich, il y a une neuropathie sensorielle axonale à début périphérique, une réduction importante de l'amplitude

des potentiel d'action et une perte importante des fibres myélinisées sans régénération. Dans le groupe de l'ataxie de Freidreich phénotype avec déficit sélective en vitamine E, la neuropathie axonale est légère à modérée, la densité des fibres myélinisées est normale à modérément diminuée et le processus de régénération est important. Les potentiels évoqués sont nettement altérés dans les deux groupes [6].

Par ailleurs, la révision de l'observation d'une patiente à l'âge de 34 ans suivie depuis l'enfance pour maladie de Freidreich par l'analyse génétique et l'amélioration sous traitement substitutif montre la nécessité de ré-évaluer les anciens diagnostics avec l'apparition des nouveaux moyens de diagnostic notamment la recherche des mutations génétiques [9].

Un taux très effondré en vitamine E suffit pour retenir le diagnostic et démarrer sans retard le traitement substitutif d'épreuve. En l'absence de diagnostic précoce et/ ou de traitement substitutif, les signes neurologiques s'aggravent progressivement et conduisent à une perte de l'autonomie. Le traitement substitutif par la vitamine E à forte dose peut ralentir, voire arrêter la progression de la maladie. Le traitement doit être pris de façon continue sans arrêt et doit être associé à une rééducation fonctionnelle [7,9]. C'est un traitement à vie et tout arrêt même temporaire s'accompagne d'une chute de la concentration de la vitamine E en 2 à 3 jours. Dans ce cas, les neurones ne sont

plus protégés contre l'oxydation et il faut plusieurs jours de cure que le taux de la vitamine E puisse remonter. La dose recommandée est de 800 à 1500 mg/j de RRR alpha Tocophérol pour les malades adultes, et 40mg/kg chez l'enfant. Il est recommandé d'accompagner cette prise par l'absorption d'un repas riche en matière grasse. Un contrôle sérique semestriel est recommandé [7].

Des observations cliniques publiées ont démontré que le traitement substitutif continu et à forte dose sur une période de deux ans a amélioré les symptômes, les caractéristiques neurophysiologiques ainsi que des taux sérique en vitamine E et même prévenu la progression de la maladie [5,9,10,11]. Nous avons obtenu les mêmes résultats cliniques avec notre patient avec un control sérique normal.

Conclusion

L'ataxie par déficit constitutionnel en vitamine E est une affection neurodégénérative cérébello-spinale rare et grave car elle est handicapante ; mais elle est curable. La découverte du gène responsable permet de faire le diagnostic précoce chez les familles à risque et un apport supplémentaire et continu en vitamine E permet même de prévenir les troubles neurodégénératifs. Cependant, la recherche du gène n'est pas nécessaire. En effet, le dosage systématique de la vitamine E devant toute ataxie chronique chez l'enfant permet de faire le diagnostic.

Références

- 1- Benhamida. M, Bealas. S, Singuro. G. Freidreich's ataxia phenotype no linked to chromosome 9 and associated with selective autosomal recessive vitamin E deficiency in two inbred tunisian families. *Neurology* , 43, 21 79- 21 83 (1993)
- 2- Anheim. M. Les ataxies cérébelleuses autosomiques récessives *Revue neurologique* 167, Issu 5, mai 2011, p. 372 - 384 : Le cervelet.
- 3- Hentati. F, Eleuch. G, UOSR Bouhlal., Amouri. R. Ataxia with vitamine E deficiency and a beta lipoproteinemia *Handbook of clinical neurology* vol. 103, 2012, p. 295-305: Ataxia disorders
- 4- Bellayou. H, Dehbi. H, Bourezki. M, Slassi. I, Nadifi. S. Ataxia with vitamine E deficiency: an example of the contribution of research of molecular genetic to counselling in morocco *pathologie biologie*, vol. 57, issu 5, July 2009, p. 425-26
- 5- Roubertie. A, Builsi. B, Riviere. F, Humbertdaude .V, Cheminal. R, Echenne. B. Ataxia with vitamine E deficiency and severe dystonia: report of case. *Brain and devellopment* : Volume 25, issu 6. september 2003. p. 442-45 *Handbook of clinical neurology*.
- 6- Zouari. M, Feki. M, Benhamida. M, Lamaout. A, Benhamida. C, Hentati. F Electrophysiological and nerve biopy: comparative study in Freidreich's ataxia phenotype with vitamine E deficiency. *Neuromuscular disorders*, vol., Issu 6, p. 416-25
- 7- Cavalier. L, Ouahchi. K, Kayden. HJ, Didonato. S, Rautenauer L, Mandel. JL, Koeing. M. Ataxia with isolated vitamin E deficiency: heterogeneity of mutation genetic and phenotypic variability in a large number of families. *Am J Hum Genet* : 1988 Feb ; 62(2) : 301-10
- 8- Copp. R, Wisniewski. T, Hantal. F, Benhamida. M, Herbet. Kayden. H et al. localization of alpha tocopherol transfert protein in the brain of patients with ataxia with vitamin E deficiency and other oxidative stress related neurodénérative disorders. *Nutrition* : vol. 17, Issu -6 , Oct 2001, p. 798-99.
- 9- Ponten. SC, Kwee M. L, Wolthers. CH, Jilmans. J. C.CM. First case of ataxia with isolated vitamin E deficiency in the Netherland parkinsonisme and related disorders, Vol. 13, Issu 5, July 2007, p. 315-16
- 10- Marttiligno. F, Fardin. P, Ottina. M, Ricchieri. G.L, Koenig. M, Trevisan. CP Supplemental therapy in isolated vitamin E deficiency improves the peripheral neuropathy and prevents the progression of ataxia. *Journal of neurological sciences*, vol. 156, Issu 2, Apr 1998, p: 177-9.
- 11- Schuelke. M, Mayatapek. E, Inter. M, Becker. M., Speer.APEER., Hunter. C.,Finckh. B. Traitment of ataxia in isolated vitamin E deficiency caused by alpha tocopherol transfert protein deficiency *The journal of pediatrics*. Volume 124, Issu 2, Feb 1999, p. 242-45.