



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique Et Populaire  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministère De L'enseignement Supérieur Et De La Recherche Scientifique



Université Constantine 1 Frères Mentouri  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة قسنطينة 1 الإخوة منتوري  
كلية علوم الطبيعة والحياة

Département : Biologie Animale

قسم : بيولوجيا الحيوان

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Génétique

Mastère 02

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

---

# Ataxies cérébelleuses par carence en vitamine E à l'est Algérien

---

Présenté par : FERITAS Hamza

Le : 18/06/2025

BENZERAFA Yasser

**Jury d'évaluation :**

Président : ZIADA Hadia (Maitre de conférences classe A- UFM Constantine 1)

Encadrant : MECHERI Yasser (Maitre-assistant Hospitalo-Universitaire– CHU Constantine)

Examineur : BECHKRI Sakina (Maitre de conférences classe A- UFM Constantine 1)

Année universitaire  
2024 - 2025

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

## *Remerciements*

Nous commençons nos remerciements par louange à Allah qui nous a éclairci le chemin du savoir et nous a donné la volonté et la patience nécessaire pour la réalisation de ce modeste travail.

Nous tenons à exprimer nos vifs remerciements et notre profondeur gratitude à notre encadrant **DR. MECHERI Yasser** pour avoir encadré et dirigé ce travail avec une grande rigoureuse scientifique, sa patience, sa disponibilité et ses conseils précieux.

Nous tenons à remercier **Madame ZIADA Hadia (MCA)** pour l'honneur qu'elle nous fait en acceptant de présider le jury et également **Madame BECHKRI Sakina (MCA)** d'avoir accepté d'examiner notre travail.

Finalement, nos profonds remerciements au personnel qui nous a accompagnés tout au long de la réalisation de ce mémoire.

*Hamza et Yasser*

# *Dédicace*

*Je dédie ce modeste travail à tous ceux que j'aime et qui  
sont chers à mon cœur.*

*Je dédie tout particulièrement aux deux êtres les plus chers  
à mon cœur, et qui ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui :*

*A mon cher papa qui a souffert avec moi tout au long de  
mes études, que dieu te garde pour nous.*

*A ma chère maman que j'aime infiniment, merci d'être  
une source de tendresse et d'amour.*

*A mon frère Zakaria et mes adorables sœurs Lamia, Meriem et Hadjer.*

*Je dédie tout aussi à tous mes amis et plus particulièrement à  
Abdellatif, Monib, Amir, Ikbal, Ayoub, Abderhman, Larbi, Siradj*

*A tous les membres de ma famille, mes oncles, mes tantes ainsi qu'à toutes les personnes  
m'ayant encouragé et témoigné leur soutien tout au long de l'élaboration de mon étude.*

**Hamza**

## *Dédicace*

*À la mémoire de ceux qui ont quitté ce monde mais jamais nos cœurs...*

*À mon père bien-aimé, Mohamed Tayeb, exemple d'intégrité et de sagesse, Qui m'a transmis l'amour du savoir et la force de persévérer.*

*Ton absence est une douleur silencieuse, mais ton esprit continue de vivre en moi.*

*À ma sœur adorée, Asma, Ton sourire et ta douceur illuminent encore mes souvenirs.*

*Tu es à jamais dans mon cœur.*

*Qu'Allah vous accorde Sa miséricorde et vous ouvre les portes de Son vaste paradis.*

*Je dédie également ce mémoire :*

*À ma chère famille, pour leur amour inconditionnel, leur patience et leur soutien constant dans les moments de doute comme dans les moments de réussite.*

*À mes amis fidèles, pour leur présence réconfortante et leurs encouragements sincères.*

*À tous mes enseignants, depuis les premières années de mon parcours scolaire jusqu'à l'université, merci pour votre dévouement, vos conseils et votre transmission précieuse du savoir.*

**Yasser**

# Sommaire

**Remerciements**

**Liste des figures**

**Liste des tableaux**

**Liste des abréviations**

**Introduction générale**

## **Partie Théorique**

**Chapitre I : Le système nerveux**

**Liste des figures..... 10**

**Liste des tableaux..... 12**

**Introduction générale ..... 1**

**Chapitre I : Le système nerveux..... 2**

**I- Généralité ..... 2**

**II. Principales fonctions du système nerveux ..... 2**

**III. Physiologie neuronale : ..... 3**

1. Le neurone ..... 3

2. Cellules gliales..... 3

**III. Organisation générale du système nerveux ..... 4**

1. Le système nerveux central ..... 4

1.1. La moelle épinière ..... 4

1.2. L'encéphale : ..... 4

1.3. Le cervelet ..... 5

2. Le système nerveux périphérique ..... 6

2.1. Nerfs crâniens ..... 6

3. Le système nerveux autonome (SNA) ..... 6

<b>Chapitre II : La vitamine E .....</b>	<b>7</b>
<b>1. Histoire.....</b>	<b>7</b>
<b>2. Structure et formes de la vitamine E .....</b>	<b>8</b>
2.1. Structure chimique.....	8
2.2. Différentes formes : tocophérols et tocotriénols.....	9
<b>3. Rôle de la Vitamine E .....</b>	<b>9</b>
3.1. Fonction antioxydante .....	10
3.2. Rôle neuroprotecteur .....	10
3.3. Régulation des enzymes et la signalisation cellulaire.....	11
3.4. Effet sur l'expression génétique .....	11
3.5. Modulation du système immunitaire .....	11
<b>4. La protéine TTPA.....</b>	<b>11</b>
<b>5. Carence en vitamine E : causes et effets .....</b>	<b>13</b>
5.1. Causes de la carence .....	13
5.1.1. Causes génétiques .....	13
5.1.2. Causes non génétiques .....	13
5.2. Effets de la carence en vitamine E.....	13
<b>Chapitre III : L'ataxie avec déficit en vitamine E (AVED) .....</b>	<b>14</b>
<b>I- Ataxie .....</b>	<b>14</b>
1. Définition.....	14
2. Classification des ataxies cérébelleuses.....	14
2.1. L'ataxie héréditaire (d'origine génétique) .....	14
2.2. Les ataxies sporadiques ou acquises.....	16
<b>II- L'ataxie par déficit en vitamine E.....</b>	<b>16</b>
1. Définition.....	16
2. Épidémiologie et prévalence de l'AVED .....	16
3. Génétique de l'AVED.....	16

3.1 Bases génétiques et transmission.....	16
3.2 Gène <i>TTPA</i> associée à l'AVED.....	17
4. Évolution clinique de la maladie .....	19
4.1. Début des symptômes .....	19
4.2. Développement et progression .....	20
4.3. Facteurs influençant l'évolution .....	21
4.4. Outils d'évaluation clinique de l'ataxie .....	21
5. Diagnostic positif.....	22
6. Diagnostic différentiel .....	23
7. Traitement.....	23
<b>I- Patients et Méthodes .....</b>	<b>25</b>
<b>1. Cadre de l'Étude .....</b>	<b>25</b>
<b>2. Critères d'Inclusion et d'Exclusion .....</b>	<b>25</b>
<b>3.Étude moléculaire .....</b>	<b>25</b>
3.1. Phénotype des Patients .....	25
3.2. Prélèvement sanguin .....	26
3.3. Extraction de l'ADN (Technique au NaCl).....	26
3.3.1. Principe .....	26
3.3.2. Préparation des leucocytes.....	26
3.3.3. Extraction de l'ADN .....	27
3.3.4. Solubilisation de l'ADN.....	28
<b>II- Résultats .....</b>	<b>29</b>
<b>1. Données cliniques.....</b>	<b>29</b>
1.1. Famille N°01 (F1) :.....	29
1.2. Famille N°02 (F2) :.....	30
1.3. Famille N°03 (F3) :.....	32
1.4. Famille N°04 (F4) :.....	33



1.5. Famille N°05 (F5) : .....	33
1.6. Famille N°06 (F6) : .....	33
<b>2. Les résultats de l'épidémiologie.....</b>	<b>34</b>
2.1. L'origine géographique .....	34
2.2. Sexe.....	35
2.3. Consanguinité .....	35
2.4. Age de début .....	36
2.5. Signe de début de la maladie .....	36
2.6. Evolution.....	37
2.7. Sévérité de l'ataxie : SARA score .....	38
2.8. Handicap : Rankine score .....	38
2.9. Les signes neurologiques .....	39
2.10. Les signes moteurs.....	40
2.11. Assistance à la marche.....	41
<b>2.12. Anomalies de la marche : .....</b>	<b>41</b>
2.12. Gravité de l'ataxie.....	42
2.13. Mouvements oculaires anormaux .....	43
2.14. La valeur de vitamine E .....	43
<b>Discussion : .....</b>	<b>44</b>
<b>Conclusion et perspective.....</b>	<b>47</b>
<b>Bibliographie .....</b>	<b>48</b>
<b>Annexes.....</b>	<b>53</b>

## Résumé

## Liste des figures

Figure 1 Schéma de système nerveux (Sherwood, 2006).....	2
Figure 2 La structure du neurone (Amiel-Tison & Gosselin, 2011).....	3
Figure 3 : Structure de l'encéphale (Rédaction, 2023).....	4
Figure 4 : Organisation anatomique du cervelet : lobes et structure externe (Pioche, 2023).....	5
Figure 5 : Étapes Clés de la Recherche sur la Vitamine E : De la Découverte aux Avancées Récentes (Birringer et al., 2019) .....	8
Figure 6 : Structure chimique des tocophérols et tocotriénols, avec les différentes positions des groupes méthyles pour chaque isomère (Rimbach et al., 2010) .....	9
Figure 7 : L'activité de la vitamine E sur la cellule. (Fischer & Rimbach, 2019)..	10
Figure 8 : Structure tridimensionnelle et potentiel électrostatique de surface calculé de la TTPA (Meier et al., 2003).....	12
Figure 9 : Séquence nucléotidique et protéique du gène TTPA (Arita et al., 1995)	17
Figure 10 : Mutations identifiées dans le gène TTPA associé à l'AVED (Lucas-Del-Pozo et al., 2021) .....	19
Figure 11 : Mutations identifiées dans le gène TTPA associé à l'AVED (Lucas-Del-Pozo et al., 2021) .....	22
Figure 12: L'arbre de famille N°01 .....	29
Figure 13: L'arbre de famille N°02 .....	30
Figure 14: L'arbre de famille N°03 .....	32
Figure 15: L'arbre de famille N°04 .....	33
Figure 16: L'arbre de famille N°05 .....	33
Figure 17: L'arbre de famille N°06 .....	34
Figure 18: L'origine géographique .....	34
Figure 19: Distribution de la population sur le genre .....	35
Figure 20: Distribution selon la consanguinité .....	35
Figure 21: Distribution selon L'âge de début .....	36
Figure 22: Distribution selon le signe de début .....	36
Figure 23: Distribution selon l'évolution .....	37
Figure 24: Distribution selon SARA score .....	38
Figure 25: Distribution selon Rankine score .....	38
Figure 26: Répartition des signes neurologiques chez les patients.....	39

## Liste des figures

Figure 27: Répartition des signes moteurs chez les patients .....	40
Figure 28: Distribution selon assistance à la marche.....	41
Figure 29: Distribution selon l'anomalie de la marche .....	41
Figure 30: Distribution selon la gravité de l'ataxie .....	42
Figure 31: Distribution selon mouvements oculaires anormaux .....	43
Figure 32: Distribution selon la valeur de la vitamine E .....	43

Liste des tableaux

<b>Tableau 01 : Types d'ataxie .....</b>	<b>14</b>
--	-----------

## **Liste des abréviations**

**ml : Milliliter**

**mM : Millimolar (millimole per liter)**

**SNP : Peripheral Nervous System (PNS)**

**SNC : Central Nervous System (CNS)**

**SNA : Autonomic Nervous System (ANS)**

**TTPA : Alpha-Tocopherol Transfer Protein**

**AVED : Ataxia with Vitamin E Deficiency**

**PKC : Protein Kinase C**

**COX-2 : Cyclooxygenase-2**

**5-LOX : 5-Lipoxygenase**

**PP2A : Protein Phosphatase 2A**

**NF-KappaB : Nuclear Factor Kappa B**

**PPAR $\gamma$  : Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma**

**mRNA : Messenger Ribonucleic Acid**

**miRNA : MicroRNA**

**$\alpha$ -TOH : Alpha-Tocopherol**

**TNF- $\beta$  : Tumor Necrosis Factor Beta**

**ILs : Interleukins**

**ABL : Abetalipoproteinemia**

**CMRD : Chylomicron Retention Disease**

**ACAD : Autosomal Dominant Cerebellar Ataxia**

**SCA : Spinocerebellar Ataxia**

**ACAR : Autosomal Recessive Cerebellar Ataxia**

**UV rays : Ultraviolet Rays**

**ORF : Open Reading Frame**

**ECG : Electrocardiogram**

**MRI : Magnetic Resonance Imaging**

**DNA : Deoxyribonucleic Acid**

**NaCl : Sodium Chloride**

**RMP : Resting Membrane Potential**

**MMSE : Mini-Mental State Examination**

**EEG : Electroencephalogram**

**ADL : Activities of Daily Living**

**EDTA : Ethylenediaminetetraacetic Acid**

**CHU : University Hospital Center**

**TE buffer : Tris-EDTA Buffer**

**SDS : Sodium Dodecyl Sulfate**

**FA : Friedreich's Ataxia**

**EMG : Electromyogram**

**Km : Michaelis Constant**

**mRS : Modified Rankin Scale**

**SARA : Scale for the Assessment and Rating of Ataxia**

# **Introduction générale**

### Introduction générale

Les maladies neurogénétiques représentent un enjeu majeur pour la neurologie moderne, du fait de leur caractère souvent évolutif, invalidant et leur ancrage profond dans des anomalies moléculaires complexes. Parmi elles, les ataxies héréditaires sont particulièrement redoutées, en raison de leur impact fonctionnel et de la difficulté de prise en charge. (Huin, 2023)

L'ataxie par déficit en vitamine E (AVED) est une maladie neurodégénérative héréditaire rare caractérisée par une ataxie progressive, une perte de la coordination motrice et des troubles sensitifs, liée à un déficit sévère en vitamine E. La vitamine E, en tant qu'antioxydant majeur, joue un rôle essentiel dans la protection des neurones contre le stress oxydatif, assurant ainsi le bon fonctionnement du système nerveux.

Cette carence en vitamine E est principalement due à des mutations génétiques du gène *TTPA*, qui perturbent le transport de la vitamine E dans l'organisme, provoquant un déficit malgré un apport alimentaire normal. L'AVED est ainsi une cause génétique majeure de l'ataxie cérébelleuse et se distingue par son caractère traitable grâce à une supplémentation précoce. (Anheim & Tranchant, 2011 ; Dini et al., 2012)

Bien que l'AVED soit une maladie rare, elle est la deuxième forme d'ataxie héréditaire la plus fréquente en Afrique du Nord, avec une présence notable dans plusieurs régions, y compris l'Est de l'Algérie, où des cas ont été rapportés et étudiés. Cette répartition géographique souligne l'importance d'une meilleure connaissance clinique et génétique de l'AVED dans cette région pour améliorer le diagnostic et la prise en charge.

Les objectifs de notre étude sont donc de :

- ✓ Comprendre le rôle de la vitamine E dans le fonctionnement du système nerveux.
- ✓ Reconnaître l'AVED comme une maladie génétique traitable.
- ✓ Décrire les caractéristiques cliniques et évolutives de l'AVED dans l'Est Algérien
- ✓ Analyser le profil moléculaire des patients atteints d'AVED à travers l'étude du gène *TTPA*, afin de mieux comprendre les mutations impliquées.



# **Partie Théorique**

## Chapitre I : Le système nerveux

### I- Généralité

Le système nerveux est l'ensemble des structures anatomiques formées par le tissu nerveux et assurant la fonction de contrôle moteur, sensitif et sensorielle du corps. Le tissu nerveux est issu de la plaque Neur ectodermique et il est formé par des cellules nerveuses de type neuronale qui assurent la génération de l'activité électrique et l'analyse des données, et les cellules gliales qui ont des fonctions diverses incluant le support nutritionnel et structurel des neurones. Les neurones sont des cellules spécialisées différenciées selon la fonction avec l'incapacité de division cellulaire, ceci implique que ces cellules ne sont pas renouvelables et que tout dommage et destruction des neurones ne sera pas réversible.

Le système nerveux comprend deux grandes parties : le système nerveux central (SNC) et le système nerveux périphérique (SNP). Il existe une continuité fonctionnelle entre ces deux compartiments (Haywood, 2024).

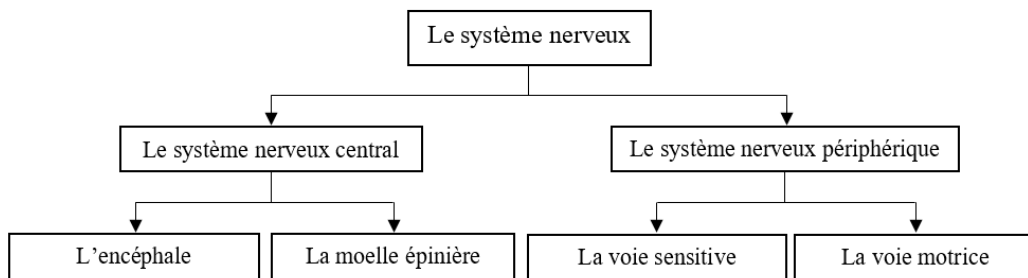


Figure 1 Schéma de système nerveux (Sherwood, 2006)

### II. Principales fonctions du système nerveux

Le système nerveux constitue une unité spécialisée qui contrôle, règle et coordonne toutes les fonctions de l'organisme, en assurant trois fonctions essentielles :

- Une fonction sensorielle : permettant la détection et la réception des stimuli provenant de l'environnement et de l'organisme.
- Une fonction d'intégration : permettant l'analyse et l'interprétation des informations sensorielles afférentes et la détermination de l'action à entreprendre.
- Une fonction motrice : fournissant une réponse adaptée aux organes effecteurs (Sherwood, 2006)

### III. Physiologie neuronale :

Le tissu nerveux est essentiellement formé de deux types de cellules, les neurones et les cellules gliales.

#### 1. Le neurone

Le neurone est l'unité structurale et fonctionnelle du système nerveux. C'est une cellule hautement différenciée et spécialisée dans la conduction de l'influx nerveux.

Le neurone est constitué d'un corps cellulaire d'où partent des prolongements de deux types : les dendrites et l'axone. On estime que le système nerveux humain compte environ 100 milliards de neurones.

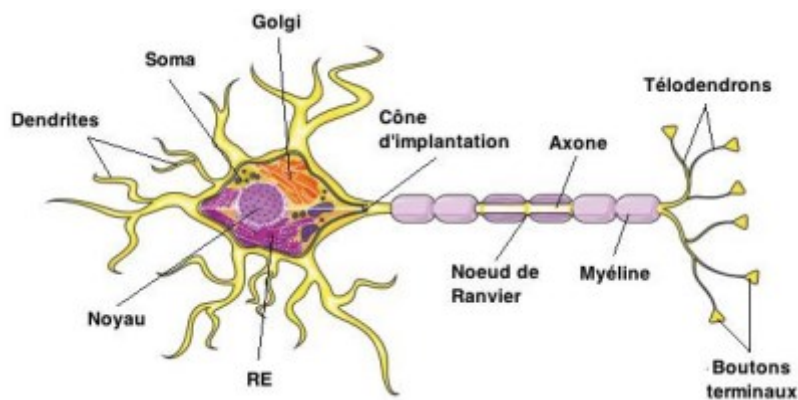


Figure 2 La structure du neurone (Amiel-Tison & Gosselin, 2011)

Les neurones peuvent être soit :

- Des neurones sensitifs : conduisent les influx nerveux jusqu'au SNC.
- Des neurones moteurs : conduisent les influx en provenance du SNC.
- Des neurones d'association (interneurones) : conduisent les influx des neurones sensoriels aux neurones moteurs.

#### 2. Cellules gliales

Les cellules gliales forment un tissu étroitement associé aux neurones. Ce sont des cellules de soutien et d'enveloppement du système nerveux central. Elles assurent les fonctions d'un tissu conjonctif (soutien, échange et nutrition). Dans le système nerveux central, on distingue quatre types de cellules gliales : **les astrocytes, les oligodendrocytes, les microgliocytes, les épendymocytes.** (Amiel-Tison & Gosselin, 2011 ; Sherwood, 2006)

### III. Organisation générale du système nerveux

Selon des considérations anatomiques et physiologiques, on peut subdiviser le système nerveux en :

#### 1. Le système nerveux central

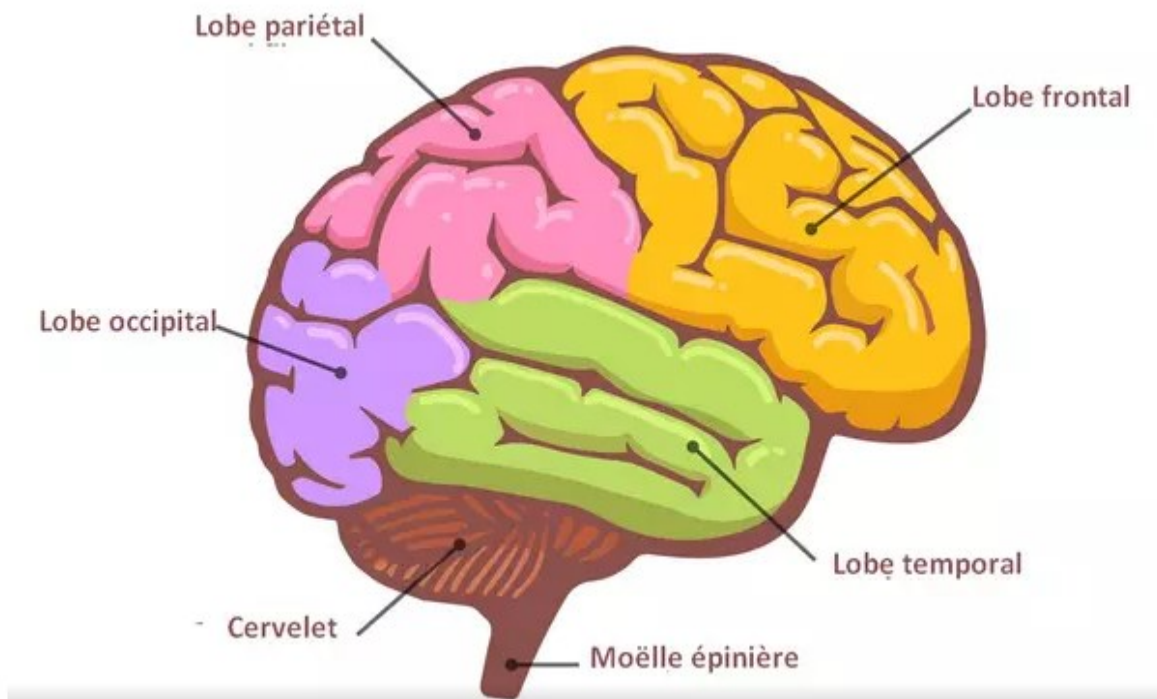
Le système nerveux central (S.N.C.) est formé de milliards de neurones (cellules nerveuses) connectés entre eux et d'un tissu de soutien interstitiel (névroglie). Il comprend l'encéphale et la moelle épinière.

##### 1.1. La moelle épinière

La moelle épinière ou moelle spinale est un long cordon blanchâtre d'environ 40 à 45 centimètres de long enveloppé dans une gaine méningée et logé dans la colonne vertébrale. La fonction principale de la moelle épinière est la transmission des messages nerveux entre le cerveau et le reste du corps.

##### 1.2. L'encéphale :

L'encéphale est un élément central du système nerveux. Il est logé dans la boîte crânienne, où il communique avec le reste du corps par l'intermédiaire des nerfs crâniens et de la moelle épinière. Il est formé du tronc cérébral, du cervelet et surtout du cerveau.



*Figure 3 : Structure de l'encéphale (Rédaction, 2023)*

Il est constitué par :

- Le cerveau constitue la partie la plus développée du système nerveux central (Sherwood, 2006). Le cerveau est divisé en deux hémisphères, chacune incluant quatre lobes : frontal, pariétal, temporal et occipital.
- Tronc cérébral fait de 3 parties le mésencéphale, la protubérance et le bulbe.
- Le cervelet (voir en bas)

### 1.3. Le cervelet

Le cervelet se trouve à l'arrière du cerveau, dans la partie postérieure du tronc cérébral. Il se compose de deux hémisphères cérébelleux, qui sont reliés par une structure médiane appelée le vermis.

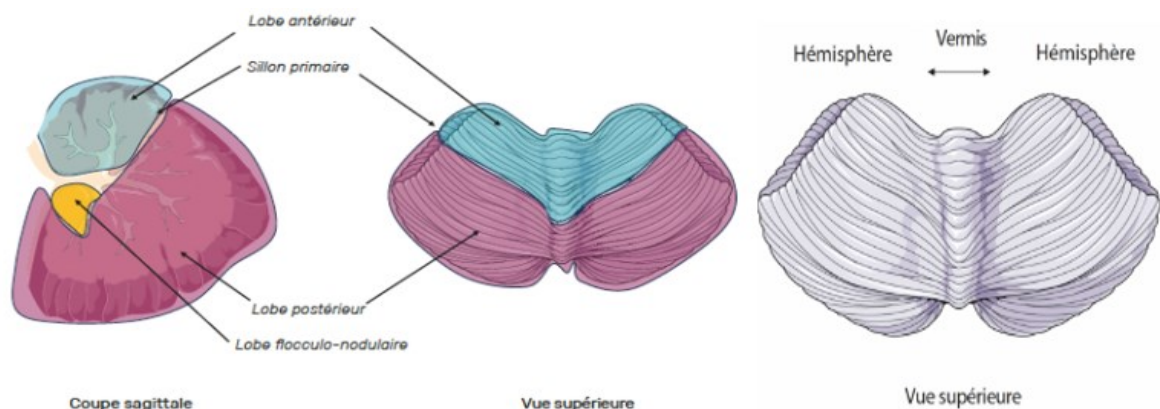


Figure 4 : Organisation anatomique du cervelet : lobes et structure externe (Pioche, 2023)

- Le lobe antérieur :

Le lobe antérieur, situé à l'avant du cervelet, au-dessus du sillon primaire, est principalement impliqué dans la planification et l'initiation des mouvements volontaires. Il travaille en étroite collaboration avec le cortex moteur du cerveau principal pour élaborer des schémas moteurs complexes. Lorsqu'une personne décide de réaliser une action délibérée, comme saisir un objet ou faire un mouvement précis,

- Le lobe postérieur :

Le lobe postérieur du cervelet, situé en arrière du sillon primaire, est responsable de la coordination des mouvements complexes et rapides. Il intervient dans l'ajustement de la posture, de la force et de la direction des mouvements corporels.

- Le lobe flocculo-nodulaire :

Le lobe flocculo-nodulaire du cervelet est situé près du tronc cérébral, à la base du cervelet. Ce lobe est particulièrement crucial pour le maintien de l'équilibre et la coordination des mouvements oculaires. (Pioche, 2023)

## **2. Le système nerveux périphérique**

Le SNP comprend tous les nerfs qui partent de la moelle épinière ou de l'encéphale et qui se rendent dans toutes les parties du corps, et vice-versa. Le SNP se compose de 12 paires de nerfs crâniens et 31 paires de nerfs spinaux et d'un certain nombre de petits groupes neuronaux répartis dans tout le corps appelés ganglions. Les nerfs périphériques peuvent être sensitifs (afférents), moteurs (efférents) ou mixtes.

### **2.1. Nerfs crâniens**

Nerf olfactif (I), Nerf optique (II), Nerf oculomoteur (III), Nerf trochléaire (IV), Nerf trijumeau (V), Nerf abducens (VI), Nerf facial (VII), Nerf vestibulocochléaire (VIII), Nerf glossopharyngien (IX), Nerf vague (X), Nerf accessoire (XI) et le Nerf hypoglosse (XII). Ces nerfs sont soit moteurs (III, IV, VI, XI et XII), sensitifs (I, II et VIII) ou mixtes (V, VII, IX et X).

**2.2. Nerfs rachidiens :** Nerfs cervicaux (C1 à C8), Nerfs thoraciques (T1 à T12), Nerfs lombaires (L1 à L5), Nerfs sacrés (S1 à S5) et le Nerf coccygien (Co1) (kmetrix, 2024).

## **3. Le système nerveux autonome (SNA)**

Le système nerveux autonome (SNA) est le système nerveux qui s'occupe globalement des viscères, muscles lisses des vaisseaux sanguins, glandes et muscle cardiaque (tout ce qui est sous gestion non volontaire) tandis que le système nerveux somatique se charge de la musculature volontaire et de la sensibilité non viscérale.

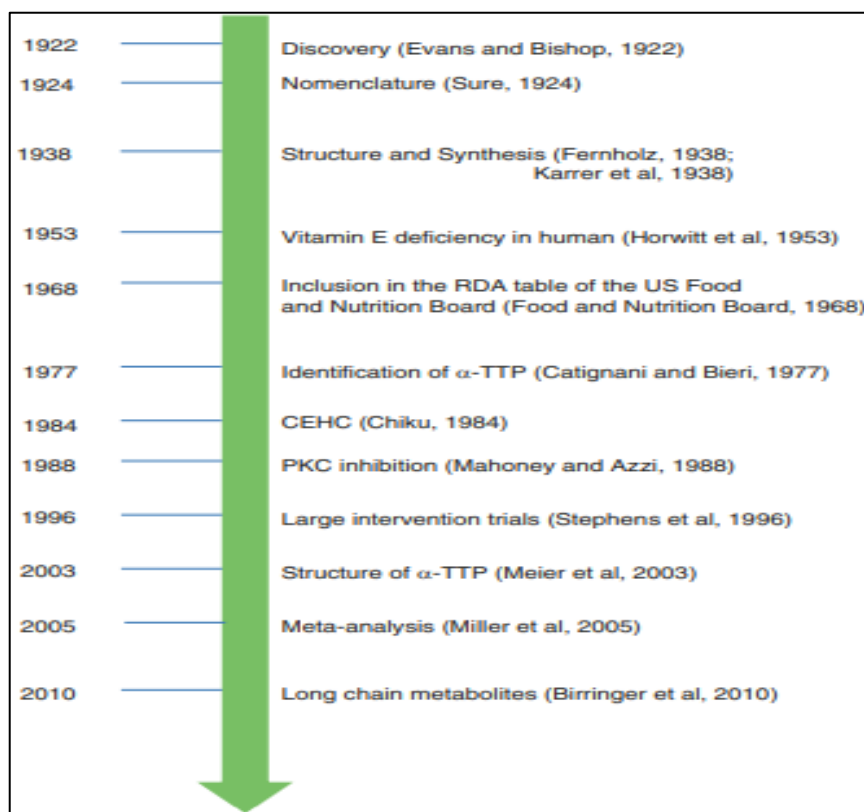
Le SNA reçoit des informations des organes sous son contrôle, et élabore une réponse adaptée inconsciente. Il se divise en deux parties :

- ✓ Le système orthosympathique est celui de la survie, du stress.
- ✓ Le système parasympathique est celui du repos (Physiologie humaine, 2009).

## Chapitre II : La vitamine E

### 1. Histoire

La vitamine E a été découverte en 1922 par Herbert Evans et Katharine Bishop lors d'une expérience sur des rats. Ils ont remarqué que l'absence de certaines huiles végétales dans l'alimentation provoquait des problèmes de reproduction, ce qui les a amenés à identifier une nouvelle substance, appelée plus tard alpha-tocophérol (forme active de la vitamine E). Ce composé a été isolé à partir de l'huile de germe de blé en 1936, puis synthétisé en laboratoire en 1938, ce qui a permis de mieux étudier ses fonctions. Au début, les chercheurs se sont surtout intéressés à son rôle d'antioxydant, car il protège les membranes cellulaires contre les dommages causés par les radicaux libres. Mais avec l'avancée des recherches en biologie, on a découvert qu'il joue aussi d'autres rôles, comme la régulation de certains gènes et la participation à des fonctions importantes dans le système nerveux. En 1977, John Bieri et George Catignani ont identifié une protéine dans le foie du rat, appelée plus tard TTPA (alpha-Tocopherol Transfer Protein), qui aide à transporter l'alpha-tocophérol à l'intérieur des cellules. Cette protéine a aussi été retrouvée chez l'homme (Catignani & Bieri, 1977). Dans les années 1990, Arita et Hentati ont montré que des mutations dans le gène *TTPA* (alpha-Tocopherol Transfer Protein gene), responsable de cette protéine, peuvent entraîner une maladie neurologique héréditaire appelée AVED (ataxie avec déficit en vitamine E), qui ressemble à l'ataxie de Friedreich (Arita et al., 1995). Cette maladie a été décrite pour la première fois par Ben Hamida et al en 1993, qui ont observé une forte carence en vitamine E dans le sang, même si l'alimentation était suffisante. (Ben Hamida et al. 1993 ; Birringer et al. 2019).



**Figure 5 : Étapes Clés de la Recherche sur la Vitamine E :**  
*De la Découverte aux Avancées Récentes (Birringer et al., 2019)*

## 2. Structure et formes de la vitamine E

### 2.1. Structure chimique

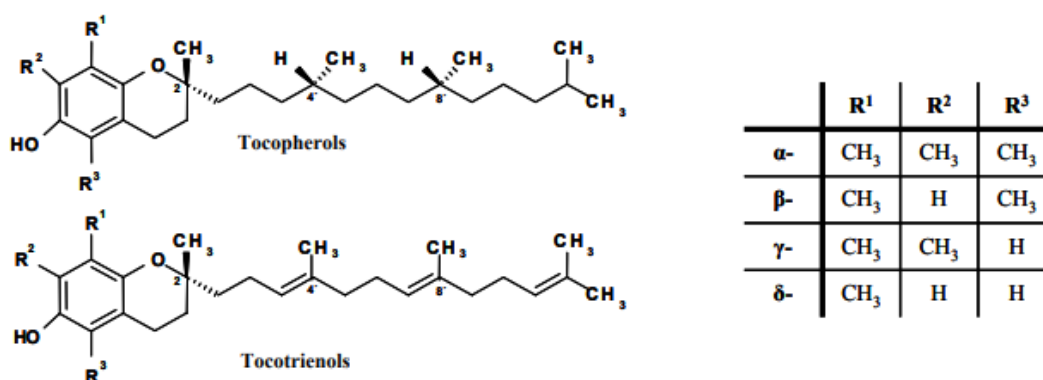
La structure moléculaire de la vitamine E a été identifiée pour la première fois en 1938 par Fernholz et Karrer, ainsi que leurs collaborateurs. L' $\alpha$ -TOH a été reconnu comme le composé principal de la famille de la vitamine E, avec une formule moléculaire de  $C_{29}H_{50}O_2$ . (Fernholz, 1938 ; Karrer et al., 1938).

La vitamine E est composée d'un noyau chromanol (structure bicyclique antioxydante (Cuvelier et al., 2003) reliée à une chaîne latérale hydrocarbonée. Cette chaîne varie selon les dérivés de la vitamine E : elle est saturée dans les tocophérols et contient trois doubles liaisons dans les tocotriénols. (Rimbach et al., 2010)



## 2.2. Différentes formes : tocophérols et tocotriénols

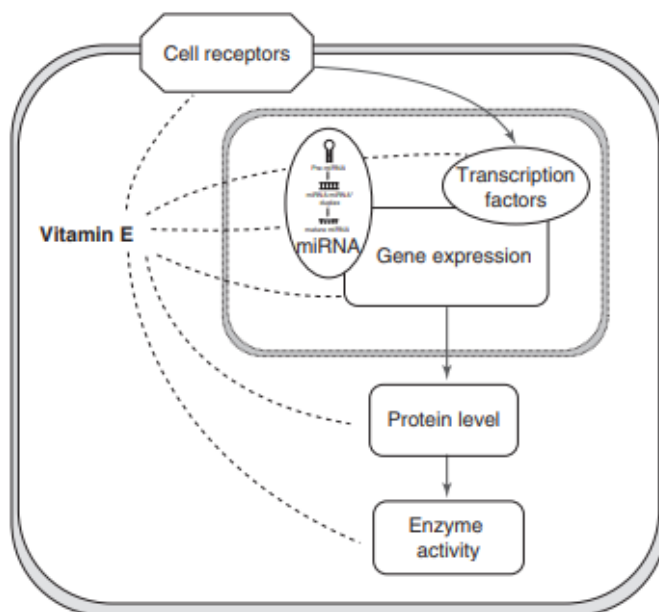
La vitamine E est classée en deux principaux groupes : les tocophérols et les tocotriénols. Chaque groupe comprend quatre isomères principaux, qui diffèrent par le nombre et la position des groupes méthyle sur le noyau chromanol (Kamal-Eldin & Appelqvist, 1996)



**Figure 6 :** Structure chimique des tocophérols et tocotriénols, avec les différentes positions des groupes méthyles pour chaque isomère (Rimbach et al., 2010)

## 3. Rôle de la Vitamine E

La vitamine E est une vitamine Elle est liposoluble, ce qui signifie que son absorption dépend de la présence de graisses dans l'alimentation. Une fois absorbée, la vitamine E est principalement stockée dans le foie, avant d'être libérée dans le sang pour être distribuée dans tout le corps. La vitamine E joue un rôle essentiel dans la protection des cellules contre le stress oxydatif. Indépendamment de ses propriétés antioxydantes, elle interagit avec les récepteurs cellulaires et les facteurs de transcription régulés par le stress oxydatif (redox-regulated transcription factors), contribuant ainsi à la régulation de divers processus biologiques (Fischer & Rimbach, 2019).



**Figure 7 :** L'activité de la vitamine E sur la cellule. (Fischer & Rimbach, 2019)

### 3.1. Fonction antioxydante

L'oxydation est un processus naturel dû aux réactions biochimiques produisant des radicaux libres, des molécules instables avec un électron non apparié. Leur accumulation incontrôlée entraîne un stress oxydatif (Brigelius-Flohé, 2009).

La vitamine E, antioxydant naturel majeur, neutralise le radical peroxyde ( $\text{LOO}^*$ ) en lui donnant un électron, le transformant en hydro peroxyde lipidique ( $\text{LOOH}$ ) (Webster, 2007), protégeant ainsi les cellules du stress oxydatif impliqué dans divers dysfonctionnements, le vieillissement accéléré et les maladies neurodégénératives comme la maladie de Parkinson et la maladie d'Alzheimer. (Liebler, 1993 ; Péter et al. 2019).

### 3.2. Rôle neuroprotecteur

La vitamine E est un antioxydant liposoluble majeur, essentiel à toutes les cellules, mais surtout au système nerveux central. Elle protège les cellules nerveuses contre le stress oxydatif. L'alpha-tocophérol joue un rôle clé dans le maintien de l'intégrité des cellules de Purkinje dans le cervelet, impliquées dans la coordination des mouvements. Des études ont montré qu'un déficit en vitamine E entraîne une neurodégénérescence, une atrophie cérébelleuse et une détérioration motrice. Ainsi, l'AVED illustre l'importance du rôle neuroprotecteur de cette vitamine (Ulatowski et al., 2014).

### **3.3. Régulation des enzymes et la signalisation cellulaire**

La vitamine E participe à la modulation de l'activité de nombreuses enzymes. Parmi elles, la protéine kinase C (PKC), une enzyme clé impliquée dans la régulation de la croissance cellulaire, la différenciation et la mort cellulaire programmée (apoptose) (Mahoney & Azzi, 1988), et le développement du cancer (Zu & Ip, 2003).

De plus, la vitamine E inhibe l'activité d'enzymes inflammatoires telles que la cyclooxygénase 2 (COX-2) et la 5-lipoxygénase (5-LOX), tout en activant la protéine phosphatase 2A (PP2A), contribuant ainsi à la stabilisation des signaux cellulaires. (Brigelius-Flohé, 2009)

### **3.4. Effet sur l'expression génétique**

Un autre rôle fondamental de la vitamine E est son influence sur l'expression génique. Des études utilisant des approches de transcriptomique (analyse globale des ARN messagers) et de protéomique (analyse globale des protéines) ont montré que la vitamine E régule l'activité de facteurs de transcription tels que le facteur nucléaire kappa B (NF-kappaB) et le récepteur activé par les proliférateurs de peroxyosomes gamma (PPARgamma). Elle agit aussi sur la stabilité des acides ribonucléiques messagers (ARNm) et influence la traduction des protéines dans la cellule (Fischer & Rimbach, 2019 ; Kim & Han, 2019), en modulant également l'expression de micro-ARN (miARN) (Gaedicke et al. 2008).

### **3.5. Modulation du système immunitaire**

La vitamine E est un régulateur clé de la réponse immunitaire. Des études ont montré qu'une augmentation de l'apport quotidien en vitamine E peut moduler l'activité des cellules immunitaires (Lee & Han, 2018).

L'alpha-tocophérol (A-TOH), forme la plus active de la vitamine E, stimule la prolifération des lymphocytes T (cellules T) et influence l'expression de molécules telles que le ligand CD40 (CD40L) et le facteur de nécrose tumorale bêta (TNF-beta) (Zingg et al., 2013). Il module également la production d'interleukines (ILs), protéines médiatrices de l'inflammation et de la réponse immunitaire (Lewis et al., 2019)

## **4. La protéine TTPA**

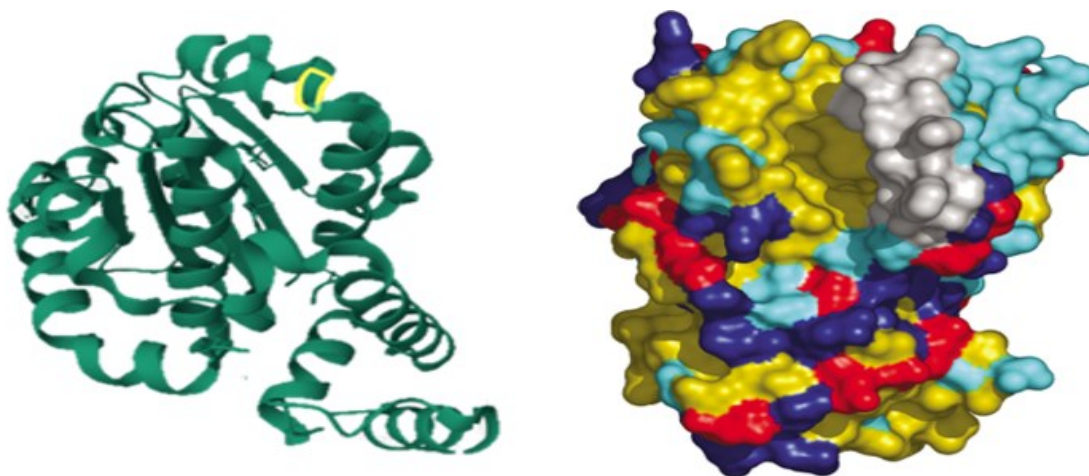
La TTPA était décrite pour la première fois en 1977 par (Catignani, 1977) comme une protéine de liaison hépatique. La TTPA est exprimé principalement dans le foie, mais a été détecté dans divers tissus, notamment les poumons, la rate, les reins, le cerveau, les

glandes surrénales, l'utérus (rongeur enceinte) et le placenta (Copp et al. 1999 ; Gohil et al. 2004, 2004 ; Jishage et al. 2001 ; Kaempf-Rotzoll et al. 2002, 2003).

L' $\alpha$ -TTP est une protéine cytosolique de liaison aux lipides de 32 kDas, membre de la famille *CRAL-TRIO* (Panagabko et al., 2003). Sa structure tridimensionnelle, déterminée par cristallographie aux rayons X, révèle un domaine de liaison aux lipides caractéristique de cette famille, composé de deux parties :

- Un enroulement à trois hélices N-terminal (résidus 1-86).
- Un domaine C-terminal plus grand (résidus 87-278) constitué d'une alternance d'hélices  $\alpha$  et de feuillets  $\beta$ .

Ces éléments forment ensemble une cavité de liaison enfouie et inaccessible au solvant pour l' $\alpha$ -TOH. La poche de liaison est tapissée de résidus hydrophobes qui stabilisent le tocophérol lié. Le groupe 5-méthyle du ligand se loge dans une "alvéole" hydrophobe spécifique, expliquant la préférence de la TTPA pour l' $\alpha$ -TOH. Le groupe phénolique est stabilisé par un résidu polaire et des molécules d'eau. L' $\alpha$ -tocophérol adopte une conformation en épingle à cheveux dans la poche (Manor & Morley, 2007).



**Figure 8 :** Structure tridimensionnelle et potentiel électrostatique de surface calculé de la TTPA (Meier et al., 2003).

## 5. Carence en vitamine E : causes et effets

### 5.1. Causes de la carence

#### 5.1.1. Causes génétiques

Il existe deux causes génétiques rares de carence sévère en vitamine E. La première est l'AVED. Cette maladie autosomique récessive est provoquée par une mutation du gène *TTPA*, qui code pour une protéine de transfert de l'alpha-tocophérol, essentielle pour le transport et la distribution tissulaire de la vitamine E. En absence de cette protéine, la vitamine E reste piégée dans le foie, entraînant un déficit au niveau périphérique (Traber & Atkinson, 2007). La seconde concerne l'abêtalipoprotéïnémie (ABL) et la maladie de rétention des chylomicrons (CMRD), qui sont des formes récessives extrêmement rares d'hypobêtalipoprotéïnémie caractérisées par une malabsorption intestinale des lipides et une carence sévère en vitamine E (Cuerq et al., 2018).

#### 5.1.2. Causes non génétiques

Les carences acquises en vitamine E sont beaucoup plus fréquentes. Elles sont souvent liées à des troubles de l'absorption des graisses, puisque la vitamine E est une vitamine liposoluble. Parmi les causes principales, on retrouve :

- Les syndromes de malabsorption comme la maladie cœliaque, la maladie de Crohn ou la pancréatite chronique ;
- Les maladies hépato-biliaires chroniques (ex. : cholestase, cirrhose), qui réduisent la sécrétion de bile, indispensable à l'absorption des graisses ;
- La fibrose kystique, caractérisée par une insuffisance pancréatique exocrine entraînant une mauvaise digestion des lipides ; et chez le nouveau-né prématuré, l'immaturité digestive combinée à des réserves très faibles en vitamine E (Brigelius-Flohé & Traber, 1999).

### 5.2. Effets de la carence en vitamine E

L'organisme a besoin de la vitamine E pour fonctionner correctement, ce qui en fait une vitamine essentielle. Bien que la carence en vitamine E soit rare, elle résulte généralement d'une condition sous-jacente. Un taux insuffisant de vitamine E peut entraîner divers effets néfastes sur l'organisme, notamment dans le domaine neurologique.

Un taux bas de vitamine E peut engendrer :

- Une faiblesse musculaire.
- Problème de coordination et de marche.
- Des engourdissements et des picotements.
- Une détérioration de la vision.
- Des problèmes du système immunitaire (Guiga, 2019).

## Chapitre III : L'ataxie avec déficit en vitamine E (AVED)

### I- Ataxie

#### 1. Définition

Le mot ataxie provient du grec et signifie « désordonné ». Le mot ataxie fait référence à un trouble de l'équilibre avec des mouvements désorganisés et maladroits. La coordination du mouvement requiert l'intervention de plusieurs parties du système nerveux et la défaillance de l'une de ces parties peut être responsable d'une ataxie (Klockgether, 2000).

Il existe trois types courants :

**Tableau 1** : Types d'ataxie (Ferrari, 2022)

Type d'ataxie	Définition
Ataxie vestibulaire	Trouble dû à une atteinte de l'oreille interne/système vestibulaire, avec vertiges, instabilité, chutes
Ataxie sensorielle	Résulte d'une perte de proprioception, s'aggrave les yeux fermés (signe de Romberg positif)
Ataxie cérébelleuse	Provoquée par une dysfonction du cervelet ; se manifeste par une démarche ébrieuse, un discours flou, des gestes imprécis

#### 2. Classification des ataxies cérébelleuses

##### 2.1. L'ataxie héréditaire (d'origine génétique)

##### 2.1.1. Les ataxies cérébelleuses autosomiques dominantes (ADCA)

La classification de **Harding**, reste un outil pertinent pour catégoriser les ADCA en fonction des symptômes cliniques observés. Elle distingue trois types principaux :

- **ACAD de type I** : décrit l'ataxie cérébelleuse avec **des signes additionnels variables**. Cette liste est en constante expansion et inclut SCA1–4, 8, 10, 12–14, 15, 17–22, 25, 27, 28, 31, 32, 34–37, 38, 42–44, 46, 47, l'ataxie avec DNMT1 et DRPLA.
- **ACAD de type II** : décrit l'ataxie cérébelleuse avec **dégénérescence maculaire pigmentaire** et consiste uniquement en SCA 7.
- **ACAD de type III** : fait référence à une ataxie cérébelleuse 'pure', qui inclut SCA 5, 6, 11, 23, 26, 30, 37, 41 et 45 (Sullivan et al., 2019).

Dans la classification génétique, ces maladies sont désignées sous le nom d'ataxies spinocérébelleuses ou SCA (spinocerebellar ataxia).

### **2.1.2. Les ataxies cérébelleuses autosomiques récessives (ACAR)**

Les ACAR peuvent être divisés en deux types selon leur tableau clinique :

#### **2.1.2.1. Maladies ayant l'ataxie comme signe principal et constant**

- Ataxie de Friedrich liée à une mutation du gène *FXN*
- Ataxies récessives mitochondriales liée à une mutation du gène *POLG*
- Ataxie spinocérébelleuse de début infantile liée à une mutation des gènes *C10orf2*, *ITPR1*.
- Ataxie avec déficit en vitamine E liée à une mutation du gène *TTPA*.
- Ataxie-télangiectasie liée à une mutation du gène *ATM*.
- Ataxie avec apraxie oculomotrice de type 1 liée à une mutation des gènes *AOA1*.
- Ataxie avec apraxie oculomotrice de type 2 liée à une mutation du gène *AOA2*.
- Ataxie spinocérébelleuse avec neuropathie axonale liée à une mutation du gène *SETX*.
- Ataxie spastique de Charlevoix Saguenay liée à une mutation du gène *ARSACS*.
- Ataxie cérébelleuse de type 1 liée à une mutation du gène *ARCA1*.
- Syndrome de Marinesco-Sjögren liée à une mutation du gène *MSS*.

#### **2.1.2.2. Autres maladies métaboliques ou complexes autosomiques récessifs ayant l'ataxie comme une caractéristique associée**

- Ataxies récessives mitochondriales liée à une mutation des gènes *MSTO1*, *OPA1*.
- Abêtalipoprotéïnémie liée à une mutation du gène *MTTP*.
- Xanthomatose cérébrotendineuse liée à une mutation du gène *CYP27A1*.
- Maladie de refsum liée à une mutation des gènes *PHYH*, *PEX7*.

### **2.1.3. Les ataxies liées à l'x**

Les ataxies liées à l'X peuvent être de transmissions dominante ou récessive. La mutation est portée par le chromosome X.



#### 2.1.4. Les ataxies congénitales

#### 2.2. Les ataxies sporadiques ou acquises

Les ataxies sporadiques ou acquises ont des causes très diverses. Elles peuvent être d'origine infectieuse, auto-immune, inflammatoire, paranéoplasique, tumorale, toxique (éthanolique), traumatique, etc. Souvent le mode d'apparition des symptômes est très rapide voir brutal. (Beaudin et al., 2019 ; Froger et al., 2010 ; Sullivan et al., 2019b)

## II- L'ataxie par déficit en vitamine E

### 1. Définition

Parmi les ataxies cérébelleuses, l'AVED est une maladie neurodégénérative rare, transmise selon un mode autosomique récessif, causée par des mutations dans le gène *TTPA*. Cette altération génétique entraîne des symptômes neurologiques progressifs qui ressemblent cliniquement à ceux de l'ataxie de Friedreich (Mariotti et al., 2004).

### 2. Épidémiologie et prévalence de l'AVED

L'AVED est une maladie rare, dont la prévalence exacte reste incertaine. Sa fréquence varie en fonction des zones géographiques et des groupes ethniques, car il s'agit d'une maladie génétique récessive. Elle a été rapportée dans plusieurs pays à travers le monde, tels que le Japon, les États-Unis, et d'autres. Bien qu'il existe des études épidémiologiques sur cette maladie, elles restent insuffisantes pour fournir une image précise de sa prévalence.

En Europe, la prévalence varie de 0,5 à 3,5 pour un million de personnes. Cependant, dans les régions méditerranéennes et d'Afrique du Nord, sa fréquence est plus élevée en raison du mariage entre proches, atteignant parfois 1 pour 100 000 habitants (Johansen et al., 2020; Koenig, 2000).

### 3. Génétique de l'AVED

#### 3.1 Bases génétiques et transmission

L'AVED est causée par des mutations dans le gène *TTPA*, localisé sur le chromosome 8q13.1, et se transmet selon un mode autosomique récessif. Pour que la maladie se manifeste, le patient doit hériter deux copies du gène muté, une de chaque parent biologique porteur d'au moins une seule copie de la mutation génétique. Un porteur sain

possède une seule copie de la mutation et ne présente généralement aucun symptôme de la maladie.

Si les deux parents biologiques sont porteurs, il y a 25 % de chances que leur enfant hérite des deux copies du gène muté et soit atteint par la maladie. De plus, il y a 50 % de chances que leur enfant hérite d'une seule copie du gène muté et soit porteur. (Pisciotta & Tarugi, 2000)

### 3.2 Gène *TTPA* associée à l'AVED

Le gène *TTPA*, situé sur le chromosome 8q12.3, est composé de 5 exons uniformément épissés avec un cadre de lecture ouvert (ORF) de 834 paires de bases, et code une protéine cytosolique contenant 278 acides aminés. (Figures 10 et 11) (Arita et al., 1995)

```

      -10      1      10      20      30      40
GCAGCAGCGGCGGGCGGCATGGCAGAGGCGCGATCCAGCCCTCGGCGGGGCGGCAGCT
      M A E A R S Q P S A G P Q L
      50      60      70      80      90      100
CAACGCGCTACCGGACCACTCTCCGTTGCTGCAGCCGGGCGCTGGCGGGCGCTGCGGGCGCG
N A L P D H S P L L Q P G L A A L R R R
      110      120      130      140      150      160
GGCCCGGGAAGCTGGCGTCCCGCTCGCGCGCGCTGCGCGCTCACCGACTCCTTCTGCTGCG
A R E A G V P L A P L P L T D S F L L R
      170      180      190      200      210      220
GTTCTGCGCGCGCGGGGATTTCGATCTGGACCTGGCGGTTACTAAAAAACTATTA
F L R A R D F D L D L A W R L L K N Y Y
      230      240      250      260      270      280
TAAGTGGAGAGCAGAATGTCCAGAAATAAGTGCAGATCTACACCTAGAAGTATTATTGG
K W R A E C P E I S A D L H P R S I I G
      290      300      310      320      330      340
CCTCTAAAGGCTGGCTACCATGGAGTCTGAGATCCAGGGATCCCACTGGCAGCAAAAGT
L L K A G Y H G V L R S R D P T G S K V
      350      360      370      380      390      400
TCTTATTTACAGAATCGCACACTGGGACCCCAAAGTTTTTACAGCTTATGACGTATTTTCG
L I Y R I A H W D P K V F T A Y D V F R
      410      420      430      440      450      460
AGTAAGTCTAATCACATCCGAGCTTATTGTACAGGAGGTAGAACTCAGCGGAATGGAAT
V S L I T S E L I V Q E V E T Q R N G I
      470      480      490      500      510      520
CAAGGCTATCTTTGATCTGGAAGGTTGGCAGTTTTCTCATGCTTTTCAAATCACTCCATC
K A I F D L E G W Q F S H A F Q I T P S
      530      540      550      560      570      580
CGTAGCCAAGAAGATTGCTGCTGTACTTACGGATTCAATTCATTGAAAGTTTCGTGGCAT
V A K K I A A V L T D S F P L K V R G I
      590      600      610      620      630      640
CCATTTGATAAAATGAACCAGTAATTTTCCATGCTGTCTTTTCCATGATCAAACCATTCCT
H L I N E P V I F H A V F S M I K P F L
      650      660      670      680      690      700
GACTGAAAAAATTAAGGAACGGATTACATGCATGGGAACAACACAAACAAAGCTTGCT
T E K I K E R I H M H G N N Y K Q S L L
      710      720      730      740      750      760
TCAGCATTTCCAGACATTTCTCTCTGGAATATGGTGGTGAAGAATTCTCCATGGAGGA
Q H F P D I L P L E Y G G E E F S M E D
      770      780      790      800      810      820
CATTTGTGACGAATGGACAAATTTTATAATGAAGTCTGAAGATTATCTCAGCAGCATTTTC
I C Q E W T N F I H K S E D Y L S S I S
      830      840      850      860      870      880
TGAGAGCATTTCAATGAGAAGTTATGTCATGTGAATGGCTTCCTAACTAAAAATACATGAG
E S I Q *
      890      900      910      920      930      940

```

**Figure 9 :** Séquence nucléotidique et protéique du gène *TTPA* (Arita et al., 1995)

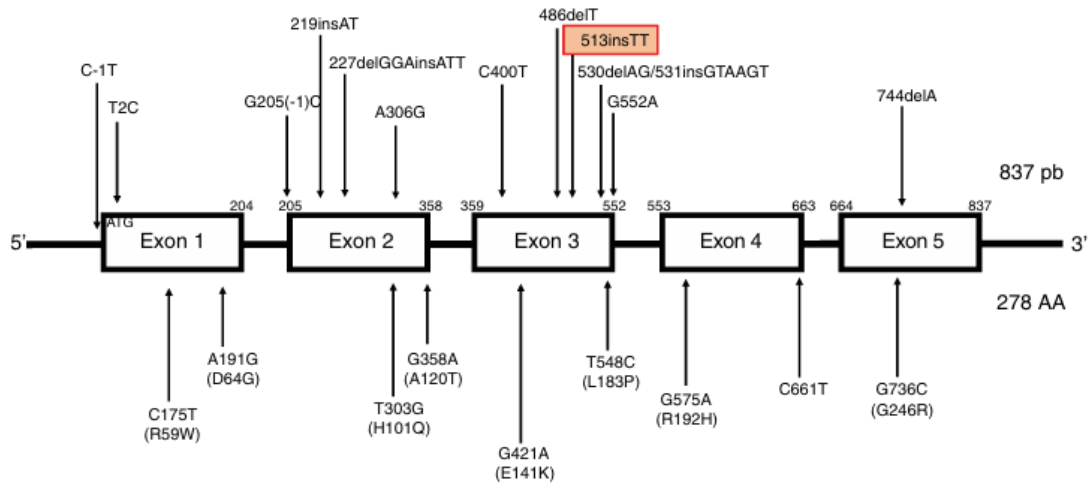
À ce jour, *TTPA* est le seul gène associé à l'ataxie avec carence en vitamine E. Les types de variants responsables des maladies associées au gène *TTPA* comprennent les mutations faux-sens (missense), les mutations non-sens (nonsense), les mutations des sites d'épissage ainsi que les petites délétions, insertions et indels.

L'AVED présente une pénétrance presque complète chez les individus homozygotes ou hétérozygotes composites pour des mutations dans le gène *TTPA*. Plus de 20 mutations ont été rapportées dans tous les exons du gène. Les mutations les plus fréquentes sont :

- 744delA, dans l'exon 5 (principalement chez les populations d'Afrique du Nord)
- 513insTT, dans l'exon 3 (plus fréquente en Europe du Nord). (Lucas-Del-Pozo et al., 2021)

Certaines mutations faux-sens affectent des résidus hautement conservés de la protéine, tels que Arg59Trp ou Glu141Lys, et altèrent directement la capacité de liaison au tocophérol.

D'autres, comme c.513\_514insTT dans l'exon 3, provoquent une insertion de deux nucléotides qui modifient radicalement la structure de la protéine produite. Les mutations dans le gène *TTPA* n'affectent pas uniquement les régions codantes. Certaines altèrent les sites d'épissage, modifiant la façon dont les exons sont assemblés durant la transcription de l'ARNm, et donnant lieu à des transcrits tronqués ou non fonctionnels. Les individus hétérozygotes composites peuvent présenter deux mutations différentes sur chaque allèle (ex. : une mutation faux-sens sur l'un, et une délétion sur l'autre), ce qui complique parfois l'interprétation clinique et le diagnostic génétique (Cavalier et al., 1998).



**Figure 10 :** Mutations identifiées dans le gène TTPA associé à l'AVED (Lucas-Del-Pozo et al., 2021)

#### 4. Évolution clinique de la maladie

##### 4.1. Début des symptômes

Les manifestations cliniques de l'AVED apparaissent généralement avant l'âge de 20 ans, souvent entre 5 et 15 ans, mais des cas à début plus tardif ont été exceptionnellement rapportés. Les études nord-africaines ont confirmé cette tendance. Ainsi, l'étude algérienne de (Hamza et al., 2015) a rapporté un âge moyen d'apparition de  $11 \pm 4,69$  ans chez les patients AVED, tandis que (Marzouki et al., 2005) ont observé une fourchette allant de 2 à 15 ans, avec une moyenne de 13,8 ans.

Les symptômes inauguraux les plus fréquemment observés sont :

- Ataxie de la marche avec instabilité posturale et chutes fréquentes, symptôme universel dans toutes les cohortes étudiées.
- Tremblement de la tête (Head titubation), observé dans 73 % des patients marocains et plus de la moitié des patients algériens.
- Dysarthrie progressive (trouble de l'articulation de la parole).
- Hypo- ou aréflexie des membres, en particulier des membres inférieurs.
- Troubles sensoriels profonds, surtout la perte de la vibration et de la proprioception.

Les signes neurologiques précoces de l'AVED peuvent mimer ceux de l'ataxie de Friedreich vu l'association commune de la triade classique d'ataxie cérébelleuse et proprioceptive, de

neuropathie sensitive et de signes pyramidaux, ce qui rend le diagnostic difficile sans dosage de vitamine E et analyse moléculaire.

Certains patients présentent dès le début des signes visuels tels que le nystagmus ou une réduction de l'acuité visuelle, bien que la rétinite pigmentaire soit habituellement une manifestation plus tardive.

#### **4.2. Développement et progression**

La progression de l'AVED est lente mais inéluctable en l'absence de traitement. Au fil du temps, les patients développent généralement :

- Une amyotrophie distale (perte de masse musculaire).
- Une perte marquée de la proprioception.
- Une scoliose ou déformation orthopédique type pied creux (pes cavus), retrouvée chez plus de 60 % des patients marocains et algériens. (Hamza et al. 2015 ; Marzouki et al. 2005).
- Le signe de Babinski et parfois une spasticité, bien que cette dernière soit moins fréquente.
- Dans certains cas, une hypoacousie, de l'épilepsie, ou des troubles urinaires sont aussi observés, mais avec une fréquence faible ( $\leq 10$  %).

Les manifestations extra-neurologiques signalées dans les études incluent :

- Rétinite pigmentaire (27 % des cas dans la cohorte marocaine), pouvant même précéder l'ataxie dans de rares cas.
- Cardiomyopathie, détectée dans 31 % des cas marocains.
- Diabète, anémie hypochrome, et troubles de la croissance (retard staturo-pondéral), suggérant une implication de la vitamine E dans les voies neuroendocriniennes.

Les examens IRM cérébrale révèlent, dans les formes évoluées, une atrophie cérébelleuse et vermienne, parfois absente dans les stades précoces.

### **4.3. Facteurs influençant l'évolution**

Plusieurs facteurs influencent l'évolution de la maladie. Le premier est le type de mutation, car des études comparatives ont montré une corrélation entre certaines mutations du gène *TTPA* et la sévérité clinique. Un autre facteur déterminant est l'âge d'apparition des symptômes : plus l'apparition est précoce, plus la progression est rapide. Un facteur externe majeur est la prise de suppléments en vitamine E, qui permet de ralentir l'évolution des symptômes, et peut même, dans certains cas, entraîner une amélioration notable. Par ailleurs, certaines habitudes ou conditions de vie peuvent également impacter l'évolution de la maladie. Le tabagisme, par exemple, diminue significativement les concentrations plasmatiques de vitamine E et la capacité antioxydante totale (TRAP), ce qui pourrait aggraver les symptômes neurologiques. De plus, l'exercice de professions nécessitant des réflexes rapides ou un bon équilibre (comme les métiers du transport ou de la manutention) peut révéler plus tôt ou accentuer certaines déficiences motrices chez les patients atteints (Euch-Fayache et al. 2014 ; Hamza et al. 2015 ; Marzouki et al. 2005 ; Schuelke, 1993 ; Sharpe et al. 1996, 1996).

### **4.4. Outils d'évaluation clinique de l'ataxie**

Pour une évaluation objective de la sévérité des symptômes neurologiques chez les patients atteints d'AVED, deux échelles cliniques sont couramment utilisées :

- SARA (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia)

Il s'agit d'une échelle quantitative standardisée utilisée pour mesurer la sévérité de l'ataxie cérébelleuse. Elle évalue huit items cliniques, tels que la démarche, la station debout, la coordination des membres supérieurs, la dysarthrie, etc. Le score total varie de 0 (pas d'ataxie) à 40 (ataxie sévère). Elle permet de suivre l'évolution de la maladie dans le temps et d'évaluer l'effet de traitements éventuels. (Traschütz et al., 2023)

- Modified Rankin Score (mRS)

C'est une échelle fonctionnelle qui mesure le degré de handicap ou de dépendance dans les activités de la vie quotidienne. Elle va de 0 (pas de symptômes) à 6 (décès). Chez les patients atteints d'AVED, cette échelle est utilisée pour estimer l'impact global de l'ataxie sur la qualité de vie et l'autonomie. (Wilson et al., 2002)

### 5. Diagnostic positif

Il n'existe actuellement aucun critère diagnostique définitif et consensuel pour le diagnostic de l'AVED.

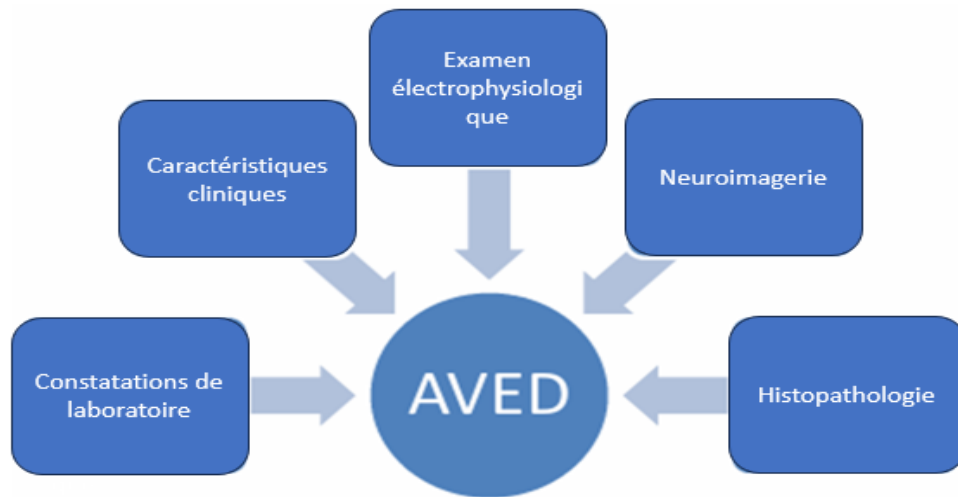


Figure 11 : Mutations identifiées dans le gène TTPA associé à l'AVED (Lucas-Del-Pozo et al., 2021)

Les symptômes cliniques comme l'ataxie progressive avec des réflexes diminués restent les symptômes dominants de l'AVED. Les résultats de laboratoire incluent une concentration plasmatique très faible en vitamine E, et les valeurs varient généralement en fonction de la méthode utilisée pour le test et d'un laboratoire à un autre. Les profils lipidiques et lipoprotéiques sont généralement dans les limites normales. Il n'existe pas de résultats électrophysiologiques spécifiques et définitifs pour l'AVED. Selon une étude menée en Afrique du Nord, la plupart des individus atteints d'AVED présentaient une neuropathie légère, le plus souvent de type mixte (à la fois sensitive et motrice). (Mariotti et al. 2004) ont rapporté une atrophie cérébelleuse chez certains individus atteints d'AVED. La démyélinisation sensitive de la moelle épinière, l'atrophie neuronale, les sphéroïdes axonaux et l'accumulation de lipofuscine neuronale dans la troisième couche corticale du cortex cérébral, le thalamus, le corps genouillé latéral, les cornes de la moelle épinière et les ganglions rachidiens postérieurs sont les constatations histopathologiques les plus fréquentes.

Les critères suivants doivent être remplis pour diagnostiquer l'AVED :

- Phénotype neurologique de type ataxie de Friedreich (voir le diagnostic différentiel).
- Diminution marquée de la vitamine E plasmatique.
- Profil lipoprotéique normal
- Exclusion des maladies causant une malabsorption des graisses (Thapa et al., 2022)

### **6. Diagnostic différentiel**

La carence en vitamine E peut être secondaire à des troubles comme la malnutrition, des maladies hépatiques (cholestase, insuffisance pancréatique), ou d'autres atteintes gastro-intestinales. Ces causes doivent être recherchées et éliminées.

L'abêtalipoprotéïnémie (malabsorption primaire des lipides) peut mimer l'AVED, mais elle s'accompagne d'une baisse à la fois des vitamines E et A.

Parmi les ataxies cérébelleuses récessives autosomiques (ARCA), la plus fréquente est l'ataxie de Friedreich (FA). Il est donc essentiel d'exclure une expansion GAA dans le gène *FXN*. Les ARCA d'apparition précoce sont généralement d'origine génétique, alors que celles survenant après 20 ans ont souvent une cause non génétique.

Les symptômes cliniques communs entre l'AVED et la FA comprennent : ataxie cérébelleuse, dysarthrie, signes pyramidaux, troubles de la sensibilité profonde, aréflexie, et déformations squelettiques. Toutefois, certaines différences sont notées :

- Titubation de la tête (plus fréquente dans l'AVED),
- Rétinite pigmentaire et baisse de l'acuité visuelle (plus fréquentes dans les cas japonais d'AVED),
- Dystonie possible dans l'AVED, mais rare,
- Cardiomyopathie, diabète et neuropathie sévère : plus fréquents dans la FA (Pearl & Ebrahimi-Fakhari, 2020).

### **7. Traitement**

La normalisation précoce des niveaux de vitamine E est cruciale pour des résultats optimaux. Une supplémentation à forte dose en vitamine E devrait être initiée idéalement



avant même l'apparition des symptômes neurologiques, car beaucoup de ces symptômes tendent à être irréversibles. Aux premiers stades de la maladie, la supplémentation permet une stabilisation des symptômes neurologiques, et peut même entraîner une amélioration si elle est commencée très tôt. La plupart des patients sont stabilisés grâce à la supplémentation en vitamine E ; cependant, certains peuvent s'aggraver. Globalement, les patients suivis pendant un an avec une supplémentation orale maintenant les niveaux sériques dans les normes ont montré une légère amélioration. Dans certains cas, une supplémentation à forte dose (par exemple >1 000 mg/jour) a entraîné une amélioration significative, voire une rémission complète des symptômes. Les patients non supplémentés évoluent vers une perte de la marche nécessitant un fauteuil roulant. La vitamine E doit être administrée pendant les repas afin d'assurer une absorption efficace de cette vitamine liposoluble. (Pearl & Ebrahimi-Fakhari, 2020).

# **Partie Pratique**

## **I- Patients et Méthodes**

### **1. Cadre de l'Étude**

Cette étude transversale rétrospective a été menée sur des patients présentant une ataxie par carence de vitamine E.

Le recrutement des patients a été effectué entre février 2025 et mai 2025 dans la consultation spécialisée du CHU Dr Benbadis de Constantine, un établissement qui accueille des patients de l'ensemble de l'Est algérien, certains patients ont été visités à domicile (Famille de Alimendjli) ou vu dans un établissement hospitalier de proximité (Famille de Meskiana).

### **2. Critères d'Inclusion et d'Exclusion**

✓ **Critères d'Inclusion :** Nous incluons les individus dans l'étude s'ils remplissent les conditions suivantes :

- Patients ayant agréé de signer le consentement de participation et de prélèvement afin de test génétique, le consentement est validé par le comité d'éthique du CHU Dr Benbadis (**voir Annexe 1**)
- Diagnostic d'ataxie par carence de vitamine E avec un dosage bas de la vitamine E et des signes cliniques compatibles associant au moins une ataxie cérébelleuse, neuropathie sensitive ou présence de cas dans la fratrie avec un diagnostic d'AVED confirmé.

✓ **Critères d'Exclusion :** Nous excluons les participants de l'étude si l'une des conditions suivantes s'applique à eux :

- Non-respect des critères cliniques de l'ataxie, dosage normal de la vitamine E.
- Présence d'un autre diagnostic confirmé : S'il existe un autre diagnostic médical confirmé qui explique mieux les symptômes ou le phénotype du patient que l'ataxie.
- Refus de signature du consentement éclairé.

### **3.Étude moléculaire**

#### **3.1. Phénotype des Patients**

Nous avons colligé onze cas issus de six familles de l'Est Algérien ayant une AVED eu une ataxie avec carence de vitamine E diagnostiquée sur les critères cliniques et biologiques.

Les informations cliniques ont été collectées à l'aide d'une fiche d'information. (**voir annexe 4**) et à partir des dossiers de malades.

Les patients ont été examinés par un spécialiste en Neurologie et la sévérité de la maladie a été objectivement évaluée en utilisant le SARA Score (**Annexe 2**).

L'analyse statistique a été faite sur Microsoft Excel, et les arbres ont été établies sur Microsoft Powerpoint.

### 3.2. Prélèvement sanguin

Chaque patient a subi une prise de sang veineuse périphérique. Ce prélèvement a été réalisé par une infirmière. Pour la collecte, nous avons utilisé deux tubes Vacutainer de 5 ml, chacun contenant de l'EDTA. Les échantillons ont été conservés à +4°C au réfrigérateur si leur traitement n'était pas immédiat. Enfin, chaque tube a été minutieusement étiqueté avec les noms et prénoms du sujet ainsi que la date du prélèvement.

### 3.3. Extraction de l'ADN (Technique au NaCl)

#### 3.3.1. Principe

Cette méthode d'extraction d'ADN commence par une étape cruciale : l'**isolement des leucocytes**. Pour ce faire, les globules rouges sont délicatement lysés grâce à une **solution hypotonique de Tris-EDTA (TE)**. Une fois les leucocytes purifiés, leurs membranes sont rompues avec un **détergent (SDS)** pour libérer l'ADN. Simultanément, la **protéinase K** est ajoutée pour digérer les protéines indésirables, y compris celles qui protègent l'ADN (histones) et les enzymes qui pourraient le dégrader (nucléases).

L'étape suivante consiste à séparer l'ADN des protéines digérées et autres débris cellulaires. Cela est accompli en **précipitant les protéines à l'aide de NaCl concentré**. Enfin, l'**ADN purifié est récupéré** en le faisant précipiter du surnageant à l'aide d'**éthanol absolu froid**, le rendant ainsi visible et facile à collecter.

#### 3.3.2. Préparation des leucocytes

Cette phase initiale est dédiée à l'obtention d'une suspension de leucocytes relativement pure à partir de l'échantillon de sang total.

**1. Dilution et incubation du sang :** Dans un tube Falcon de 50 ml, ajoutez votre échantillon de sang, puis complétez le volume jusqu'à 50 ml avec le **tampon TE 20:5**.

Laissez le tube **sur glace pendant 10 minutes**. Cette solution hypotonique provoque la rupture des globules rouges tout en préservant l'intégrité des globules blancs.

2. **Première centrifugation** : Centrifugez l'échantillon à **3800 tours par minute (RPM) pendant 10 minutes**. Cette étape permet de former un culot de leucocytes au fond du tube.

3. **Élimination du surnageant** : Aspirez délicatement le surnageant (le liquide au-dessus du culot) à l'aide d'une trompe à vide. Ce surnageant contient les globules rouges lysés et d'autres débris cellulaires.

4. **Re suspension du culot** : Ajoutez quelques millilitres de **tampon TE 20:5** au culot de leucocytes et remettez-le doucement en suspension.

5. **Seconde dilution et incubation** : Portez le volume total à 25 ml avec le **tampon TE 20:5** et laissez à nouveau sur **glace pendant 10 minutes**. Cette étape supplémentaire assure un lavage efficace et la suppression des contaminants.

6. **Seconde centrifugation** : Centrifugez le tube dans les **mêmes conditions que la première fois** (10 minutes à 3800 RPM) pour reformer le culot de leucocytes lavés.

### 3.3.3. Extraction de l'ADN

Cette étape cruciale implique la lyse des leucocytes, la digestion des protéines et la précipitation finale de l'ADN.

1. **Transfert du culot de leucocytes** : Transvasez le culot de leucocytes purifié dans un tube Falcon de 15 ml propre.

2. **Ajout du tampon de lyse** : Incorporez **3 ml de tampon de lyse** (contenant 400 mM NaCl, 2 mM EDTA, 10 mM Tris, pH 8.2). Le NaCl maintient la force ionique, l'EDTA chélate les ions métalliques (inhibant les nucléases), et le Tris stabilise le pH.

3. **Ajout de SDS** : Ajoutez **200 µl de SDS à 10%**. Ce détergent puissant désorganise les membranes cellulaires et dénature les protéines, libérant efficacement l'ADN.

4. **Ajout de protéinase K** : Incorporez **100 µl de protéinase K à 10 mg/ml**. Cette enzyme essentielle digère les protéines, y compris les histones (autour desquelles l'ADN est enroulé) et toute nucléase résiduelle.

5. **Incubation nocturne** : Agitez le tube sur un **agitateur rotatif à 37°C pendant une nuit**. Cette incubation prolongée garantit une digestion protéique complète.

6. **Refroidissement** : Le lendemain matin, refroidissez le tube **sur glace**.

7. **Précipitation des protéines** : Ajoutez **1 ml de NaCl 4 M** et agitez vigoureusement le tube à la main. La forte concentration de NaCl provoque la précipitation des protéines dénaturées hors de la solution.

8. **Incubation sur glace** : Remettez le tube sur **glace pendant 10 minutes** pour optimiser la précipitation des protéines.

9. **Centrifugation pour séparer les protéines** : Centrifugez l'échantillon pendant **15 minutes à 2500 rpm**. Cette centrifugation formera un culot de protéines précipitées au fond du tube, laissant l'ADN dans le surnageant.

10. **Précipitation de l'ADN** : Transférez-le **surnageant** (qui contient maintenant l'ADN) dans un tube Falcon de 50 ml. Ajoutez ensuite **deux fois son volume d'éthanol absolu (100%) préalablement refroidi**. Agitez doucement le tube en le faisant tourner plusieurs fois ; une **pelote d'ADN devrait se former**, souvent visible à l'œil nu sous forme d'une masse filamenteuse blanchâtre.

11. **Rinçage de l'ADN** : Récupérez la pelote d'ADN visible à l'aide d'une pipette Pasteur stérile. Rincez cette pelote d'ADN **deux fois dans de l'éthanol à 70%** dans un tube Eppendorf stérile. Ce rinçage élimine les sels résiduels et les contaminants.

12. **Stockage de l'ADN** : Placez la pelote d'ADN lavée dans un tube Nunc (généralement pour le stockage à long terme).

### 3.3.4. Solubilisation de l'ADN

Pour réhydrater l'ADN, on ajoute entre 300 et 1000 µl de solution de TE 10 :1, la quantité étant ajustée en fonction de la taille du culot et de la concentration souhaitée. Les tubes sont ensuite placés sur un agitateur rotatif à 37°C pendant une nuit entière. Par la suite, ils sont laissés à température ambiante jusqu'à dissolution complète, un processus qui prend généralement un à deux jours.

## II- Résultats

### 1. Données cliniques

#### 1.1. Famille N°01 (F1) :

La F1 est une famille originaire de Constantine, sans antécédents rapportés d'autres individus atteints. Une union consanguine au troisième degré a été signalée. La famille comprend un individu atteint d'une maladie ataxique progressive.

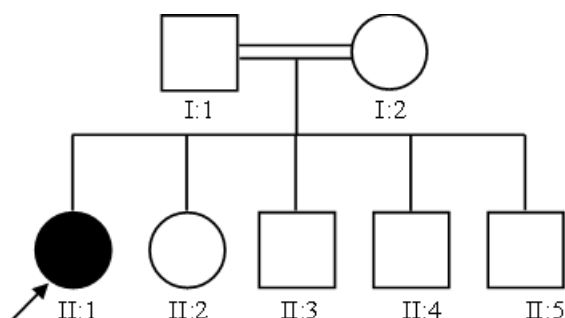


Figure 12: L'arbre de famille N°01

##### 1.1.1. Proband (F1.II:2) :

F2.1 est une femme de 43 ans, droitère, actuellement en vie, sans antécédents médicaux significatifs ni retards de développement pendant l'enfance. Elle est née à terme d'une grossesse et d'un accouchement sans complications, avec des étapes de développement normales : assise sans soutien à 6 mois, marche à 12 mois et premiers mots à 12 mois. Aucune hypotonie, retard moteur ou retard de langage n'a été signalé pendant la petite enfance. La patiente a un niveau d'éducation universitaire, vit de manière autonome et était pleinement fonctionnelle jusqu'au début de la maladie.

À l'âge de 37 ans, elle a commencé à présenter des problèmes d'équilibre. La progression de la maladie a été lente et insidieuse. L'examen neurologique clinique a révélé un syndrome cérébelleux modéré, comprenant une ataxie cérébelleuse, une ataxie proprioceptive, une dysdiadococinésie, une dysmétrie, une ataxie des membres et du tronc, un tremblement d'intention et une démarche ébrieuse. Les réflexes ostéotendineux étaient abolis. Aucune déficience visuelle, diplopie, strabisme, mouvements oculaires anormaux ou faiblesse musculaire n'ont été observés. Il n'y avait aucun signe de fasciculations, de spasticité ou de dystonie. Bien qu'aucun déclin cognitif n'ait été détecté lors des tests de routine (MMSE),

une incontinence urinaire a été signalée. La patiente est capable de marcher avec une assistance unilatérale. Les études électrophysiologiques (EMG) ont montré une ganglionopathie sensitive, tandis que l'EEG était normal. L'IRM cérébrale réalisée en 2021 n'a révélé aucun signe d'atrophie cérébelleuse ou généralisée, ni de lésions focales. Le dosage de la vitamine E était effondré moins de 1 mg/dl. Les investigations génétiques ont inclus l'extraction d'ADN, mais aucun diagnostic définitif n'a encore été posé. Elle reçoit actuellement de la vitamine E.

### 1.2. Famille N°02 (F2) :

Cette famille est originaire de Skikda et comprend quatre frères et sœurs, dont trois sont cliniquement atteints d'un syndrome d'ataxie cérébelleuse lentement progressive. Les parents sont consanguins et aucune maladie n'a été signalée dans les générations précédentes. Tous les individus atteints sont en vie au moment de l'inclusion.

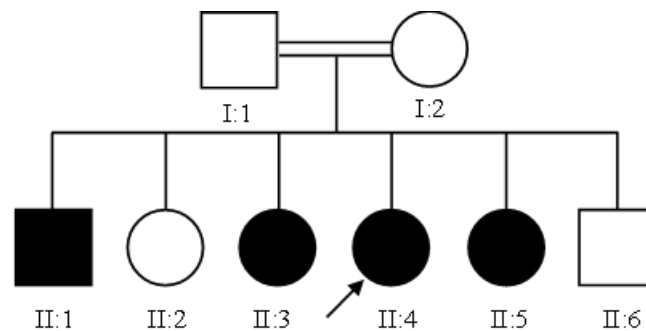


Figure 13: L'arbre de famille N°02

#### 1.2.1. Proband (F2 –II:1) :

Un homme de 42 ans, il était le deuxième enfant d'une grossesse non compliquée et non primigeste. L'accouchement a été à terme et normal, sans complications néonatales. Ses mesures de naissance, y compris le poids, la taille et le périmètre crânien, étaient dans les limites normales. Le développement précoce était sans particularités : il s'est assis sans soutien à 5 mois, a marché à 9 mois et a prononcé ses premiers mots à 12 mois. Il n'y a eu aucun retard dans le développement moteur ou de la parole, et le développement cognitif est resté normal ; aucune déficience intellectuelle n'a été signalée. Il est resté indépendant dans les activités de la vie quotidienne (AVQ).

Les symptômes ont commencé à l'âge de 12 ans, initialement par des troubles de l'équilibre, suivis d'une évolution lentement progressive. L'examen neurologique a révélé de multiples



signes : déficience visuelle, dysphagie, bave, hypotonie et faiblesse musculaire. Il présentait également des réflexes ostéotendineux abolis, une hypopallestésie, une neuropathie et des signes de dysautonomie (extrémités froides, incontinence urinaire). L'atteinte cérébelleuse était proéminente, avec une ataxie de la marche sévère, une ataxie du tronc et des membres, une dysmétrie, une dysdiadococinésie et une ataxie proprioceptive. Il a perdu sa capacité de marche indépendante et est devenu non ambulateur. D'autres caractéristiques comprenaient des pieds creux. Un EMG n'a pas été concluant et une IRM cérébrale n'a montré aucun signe d'atrophie cérébelleuse ou généralisée. Les tests métaboliques ont montré des niveaux de vitamine E, et il a été testé positif à l'extraction d'ADN. Il ne reçoit pas de kinésithérapie ou de traitement symptomatique, mais une supplémentation en vitamine E a été initiée.

### **1.2.2. Sœur (F2-II:3) :**

Une femme de 39 ans, et était le troisième enfant. Son histoire prénatale, périnatale et postnatale étaient toutes normales. Les étapes motrices et langagières précoces ont été atteintes aux âges attendus. Les premiers signes sont apparus à l'âge de 15 ans, rapportés comme un tremblement de la tête, mais elle n'a pas montré de progression ou de signes neurologiques supplémentaires à ce jour. Elle n'a pas de signes cérébelleux, pas d'ataxie de la marche, et pas d'atteinte pyramidale ou sensorielle. Son état clinique reste asymptomatique bien qu'elle soit génétiquement considérée comme affectée. Aucune étude d'imagerie ou d'EMG n'a été réalisée et aucun symptôme psychiatrique n'a été signalé.

### **1.2.3. Sœur (F2-II:4) :**

A actuellement 35 ans. Son développement pendant la petite enfance était normal : assise sans soutien à 5 mois, marche à 9 mois et premiers mots à 12 mois. Le début de la maladie a également eu lieu à l'âge de 15 ans, avec un tremblement de la tête comme symptôme initial. Sa progression a été lente mais constante. Les signes neurologiques comprennent une ataxie proprioceptive et cérébelleuse, une dysdiadococinésie, une dysmétrie, une ataxie des membres et du tronc, et une démarche ébrieuse. Elle a également présenté un tremblement d'intention, une dystonie, une neuropathie, une hypotonie et des réflexes abolis, mais pas de signes pyramidaux. Elle reste ambulateur mais a besoin d'aide et signale de l'anxiété. Une IRM réalisée en 2014 n'a montré aucune atrophie cérébelleuse, ce qui peut refléter la progression lente de son état. Elle n'a pas subi de test EMG, Elle ne

reçoit pas de kinésithérapie ou de médicaments symptomatiques, mais est sous traitement à la vitamine E.

#### 1.2.4. Sœur (F2-II:5) :

Une femme de 34 ans, née le 27/03/1991, la plus jeune sœur. Comme ses frères et sœurs, ses étapes de développement étaient dans les limites normales. Elle s'est assise à 5 mois, a marché à 9 mois et a commencé à parler à 12 mois. Ses symptômes ont commencé à l'âge de 15 ans avec un tremblement de la tête, suivi d'une progression lente. L'évaluation neurologique a révélé une ataxie sévère de la marche et des membres, un tremblement d'intention, une dystonie, une atrophie musculaire, une hypotonie, une hypopallestésie, des réflexes abolis et une neuropathie. Elle a également présenté de la bave, des pieds creux, une rétraction d'Achille et des problèmes dentaires. L'instabilité de la marche a entraîné des chutes fréquentes, et elle marche maintenant avec une assistance bilatérale. Les signes non neurologiques comprennent des troubles gastro-intestinaux (diarrhée), des problèmes rénaux, des infections récurrentes et des allergies. Les symptômes psychiatriques incluent l'anxiété. Elle n'a pas subi d'IRM ou d'EMG, et la vitamine E fait partie de sa prise en charge.

#### 1.3. Famille N°03 (F3) :

La famille 3 est originaire d'Algérie et est consanguine. Un seul membre de la famille est atteint. Il n'y a pas d'antécédents familiaux de troubles neurologiques similaires et aucun autre membre ne présente de symptômes.

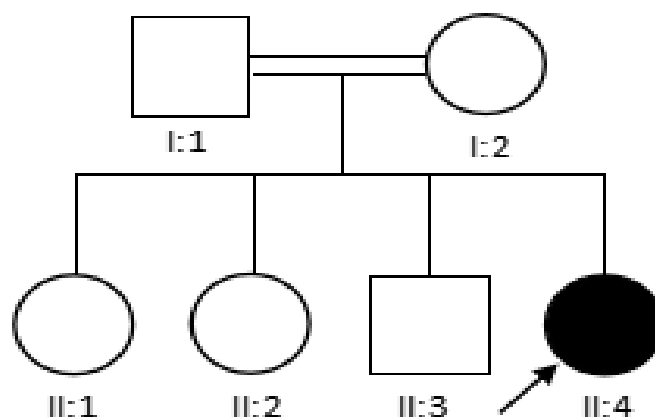


Figure 14: L'arbre de famille N°03

#### 1.4. Famille N°04 (F4) :

La famille 4 originaire de OEB, en Algérie, est consanguine. Trois membres de la famille sont atteints (troisième génération) d'une maladie neurologique progressive qui a débuté dans l'enfance. Tous sont encore en vie et droitiers. Les âges de début signalés se situent entre 7 et 11 ans, et les diagnostics ont été posés des années plus tard. La progression a été lente dans tous les cas.

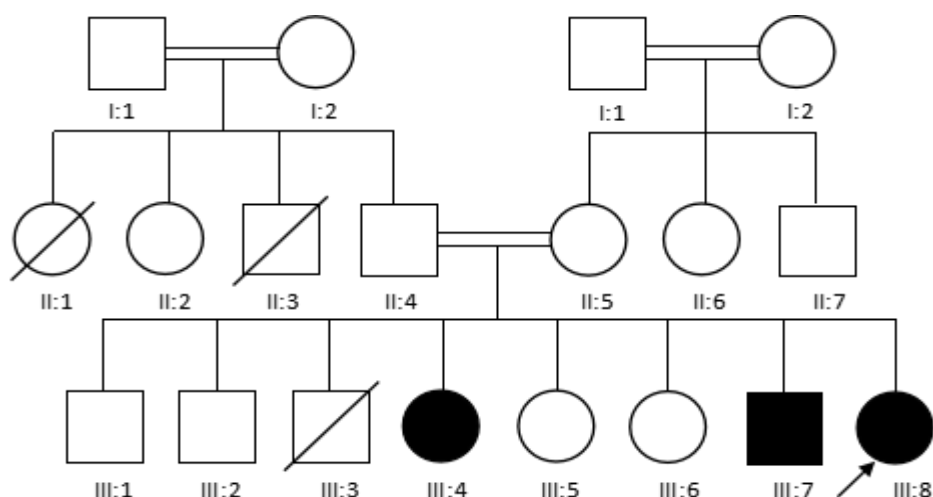


Figure 15: L'arbre de famille N°04

#### 1.5. Famille N°05 (F5) :

La famille n5 de Biskra, en Algérie, est consanguine. Un seul individu est atteint d'une maladie neurologique lentement progressive qui a commencé à l'âge adulte. La patiente est vivante, de sexe féminin.

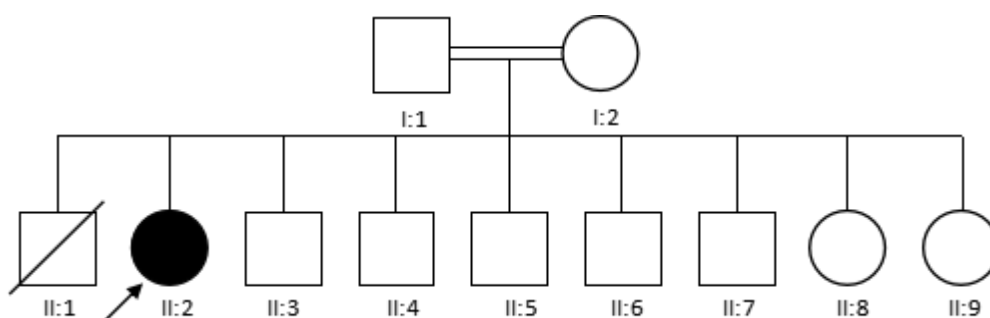


Figure 16: L'arbre de famille N°05

#### 1.6. Famille N°06 (F6) :

La famille 6, résidant à Kollo, en Algérie, est consanguine.

II : 2 Un homme est atteint d'une maladie ataxique à début infantile, lentement progressive.

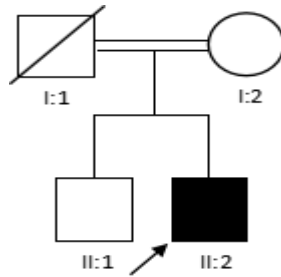


Figure 17: L'arbre de famille N°06

## 2. Les résultats de l'épidémiologie

### 2.1. L'origine géographique

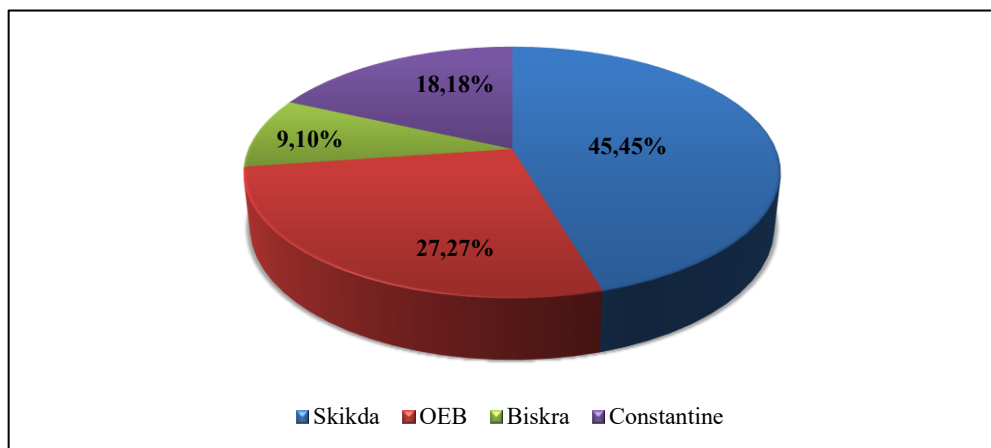


Figure 18: L'origine géographique

Cette figure présente une cartographie de la distribution géographique des cas d'ataxie avec carence en vitamine E (AVED) dans la population étudiée. On note une concentration marquée dans la région de l'Est algérien, avec une prédominance notable de la wilaya de Skikda (45,45 %), suivie de Oum El Bouaghi (27,27 %), Constantine (18,18 %) et enfin Biskra (9,10 %).

## 2.2. Sexe

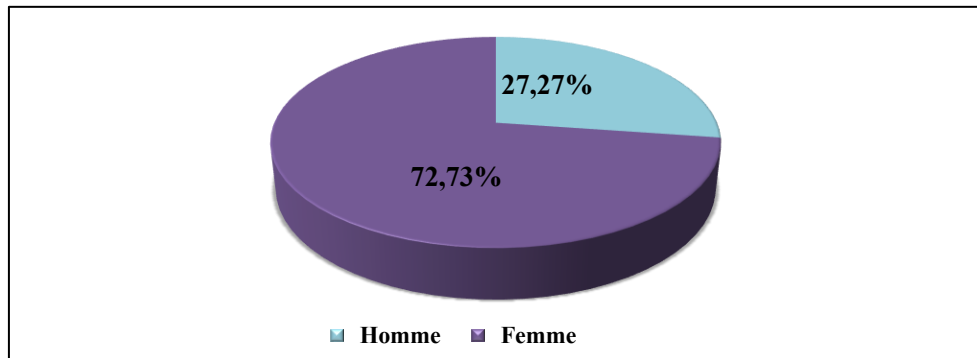


Figure 19: Distribution de la population sur le genre

Cette figure illustre la répartition des patients atteints d'AVED selon le genre. Il en ressort une nette prédominance féminine, les femmes représentant 72,73 % de l'échantillon contre 27,27 % d'hommes.

## 2.3. Consanguinité

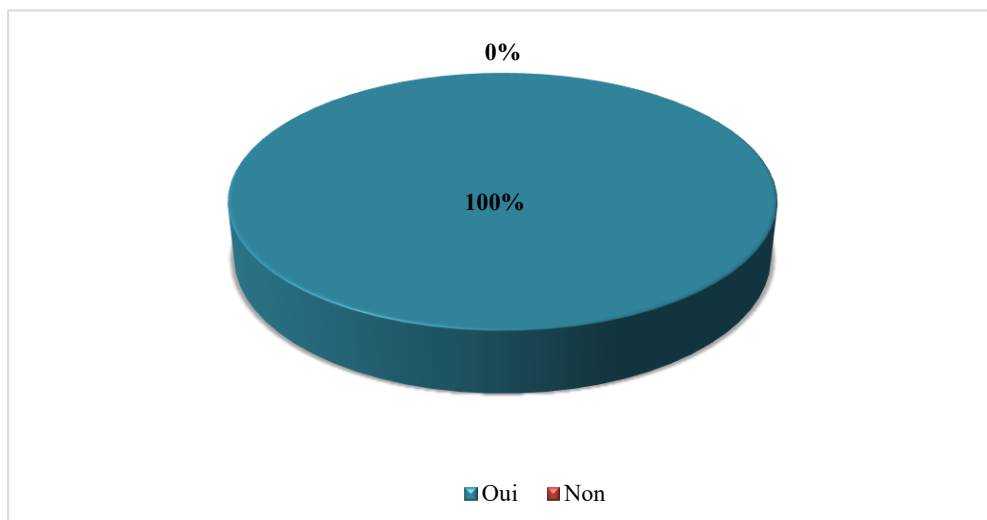


Figure 20: Distribution selon la consanguinité

L'ensemble des patients inclus dans l'étude sont issus de mariages consanguins, comme le montre cette figure où la totalité des valeurs est concentrée dans une seule catégorie.

## 2.4. Age de début

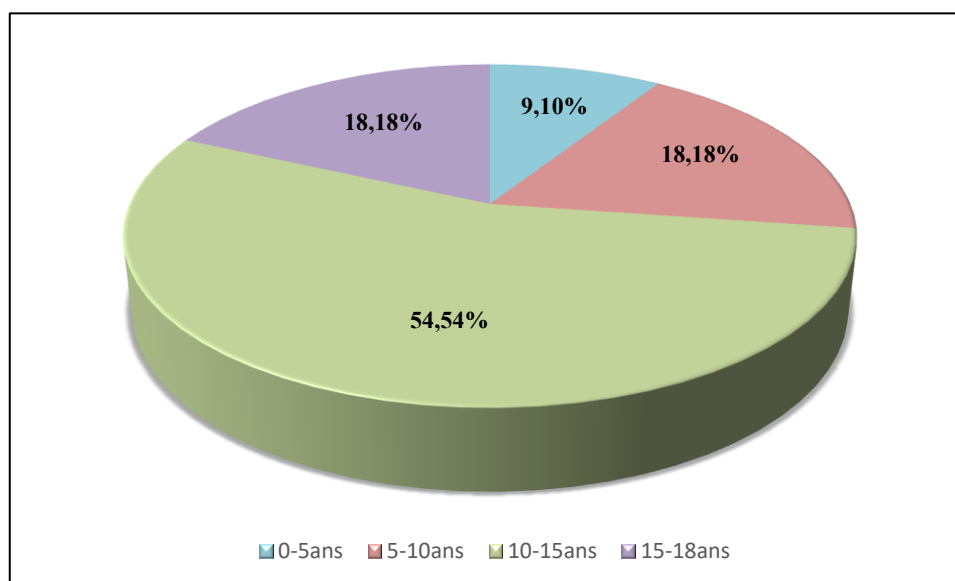


Figure 21: Distribution selon l'âge de début

Cette figure représente la répartition des patients par tranches d'âge au moment de l'apparition des premiers signes cliniques. La majorité des cas (plus de la moitié) a manifesté des symptômes entre 10 et 15 ans, ce qui est cohérent avec le profil habituel des ataxies récessives. Toutefois, deux cas avec un début tardif respectivement à 29 et 37 ans ont été identifiés.

## 2.5. Signe de début de la maladie

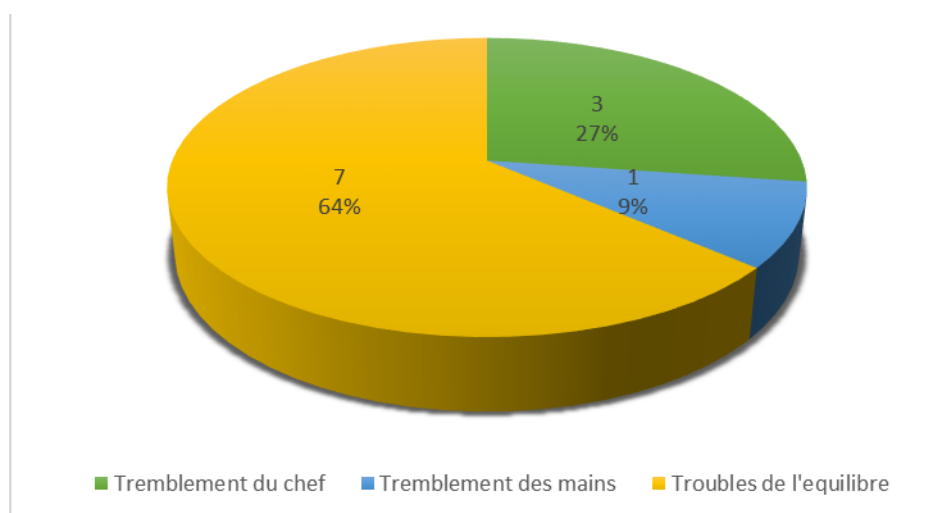


Figure 22: Distribution selon le signe de début

Ce graphique compare les symptômes initiaux rapportés lors de l'apparition de la maladie. Les troubles de l'équilibre sont les plus fréquemment observés (63,63 %), se

manifestant par une instabilité à la marche et une démarche élargie. Le tremblement céphalique vient en second lieu (27,27 %), suivi d'un tremblement distal des mains (9,10 %). Cette hiérarchisation symptomatique, clairement visualisée, peut guider vers un diagnostic plus rapide et orienter les examens neurologiques ciblés.

### 2.6. Evolution

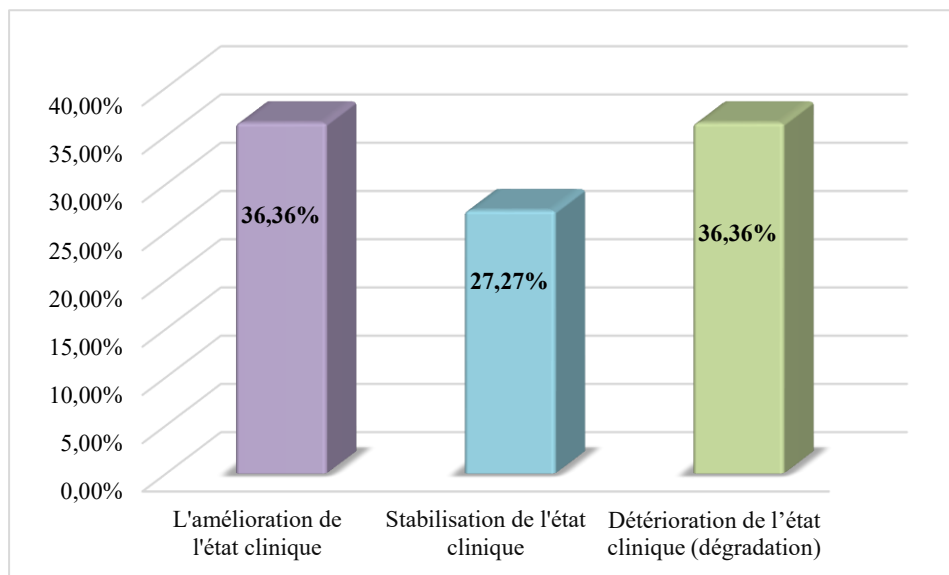


Figure 23: Distribution selon l'évolution

Cette figure met en évidence la diversité des trajectoires cliniques parmi les patients. Un tiers des sujets a présenté une amélioration fonctionnelle, généralement associée à une bonne observance du traitement par vitamine E. À l'inverse, un tiers a connu une détérioration, souvent dans le contexte d'un non-suivi thérapeutique. Le dernier tiers a vu une stabilisation des symptômes, illustrant ainsi l'hétérogénéité pronostique de la maladie et le rôle déterminant de la prise en charge continue.

## 2.7. Sévérité de l'ataxie : SARA score

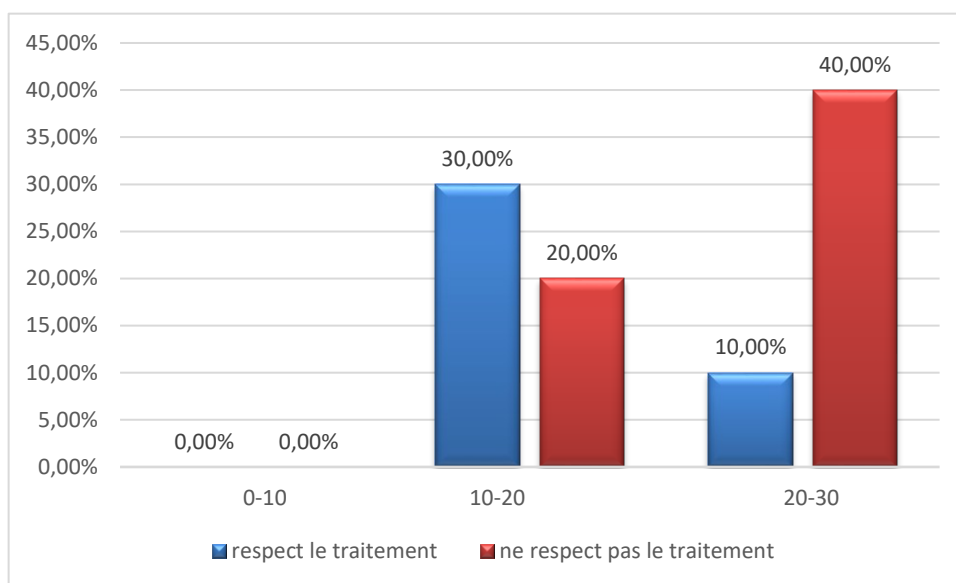


Figure 24: Distribution selon SARA score

Cette figure explore la corrélation entre la sévérité de l'ataxie (évaluée par le score SARA) et l'observance du traitement. Les patients avec une ataxie modérée (score entre 10 et 20) montrent un meilleur respect thérapeutique. En revanche, les cas d'ataxie sévère (score entre 20 et 30) concernent majoritairement des patients non observants.

## 2.8. Handicap : Rankine score

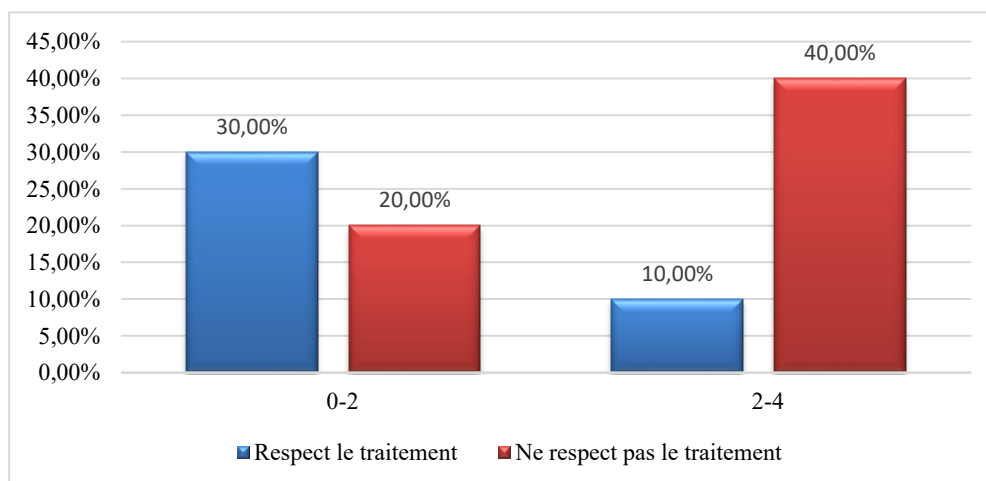


Figure 25: Distribution selon Rankine score

La figure montre la répartition des patients selon le niveau de handicap fonctionnel, mesuré par l'échelle de Rankine. Les sujets ayant un score faible (0 à 2) sont principalement ceux qui adhèrent à leur traitement, tandis que les scores plus élevés (3 à 4) concernent majoritairement des patients non observants.



## 2.9. Les signes neurologiques

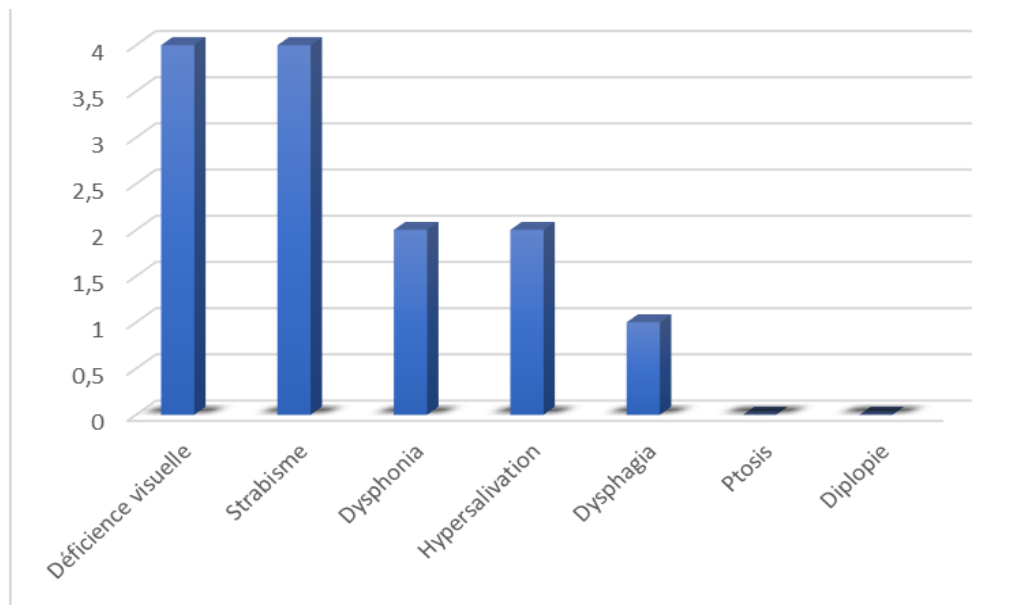


Figure 26: Répartition des signes neurologiques chez les patients

Ce graphique synthétise les principaux signes neurologiques rapportés. et les troubles visuels (36,4 %) sont les plus fréquents avec le strabisme. Les troubles de la phonation, de la salivation et la dysphagie sont moins fréquents (18 à 9 %) ET L'absence de ptosis et de diplopie.

## 2.10. Les signes moteurs

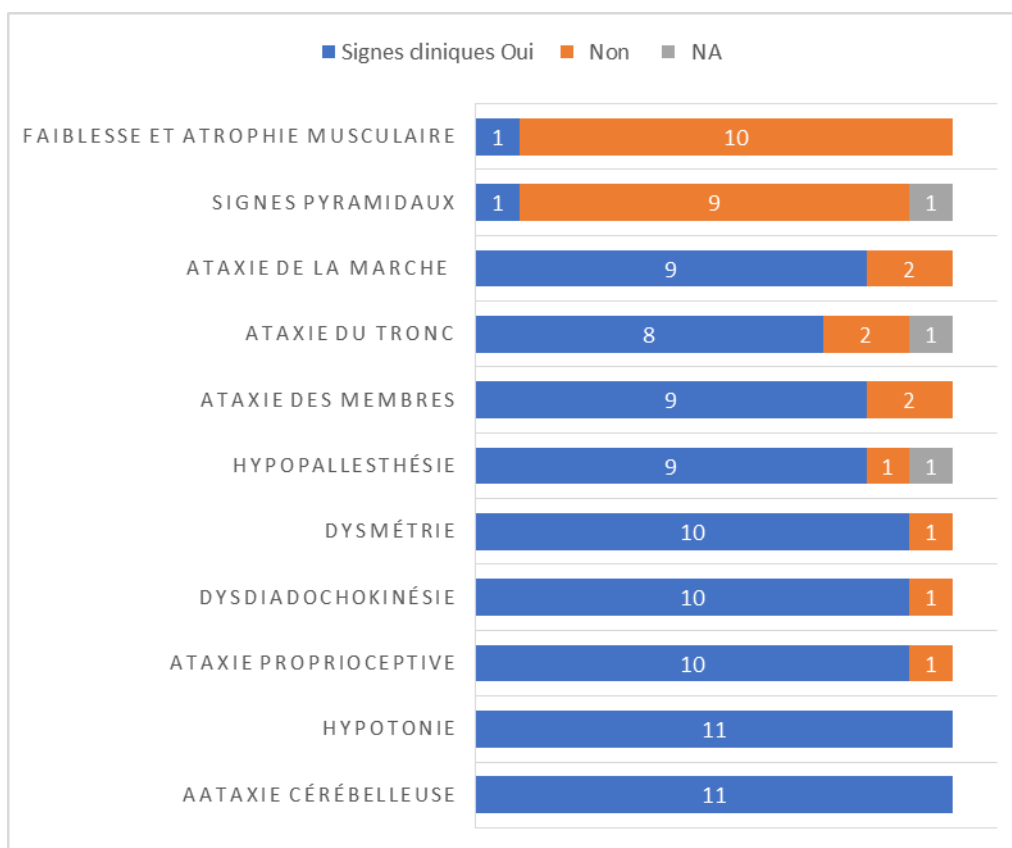


Figure 27: Répartition des signes moteurs chez les patients

Cette figure met en lumière le profil moteur des patients. Tous présentent une ataxie cérébelleuse et une hypotonie. D'autres signes d'atteinte cérébelleuse comme la dysdiadococinésie, la dysmétrie et l'ataxie proprioceptive touchent plus de 90 % de l'échantillon. En revanche, les signes d'atteinte pyramidale (spasticité, fasciculations, rigidité) sont absents.

### 2.11. Assistance à la marche

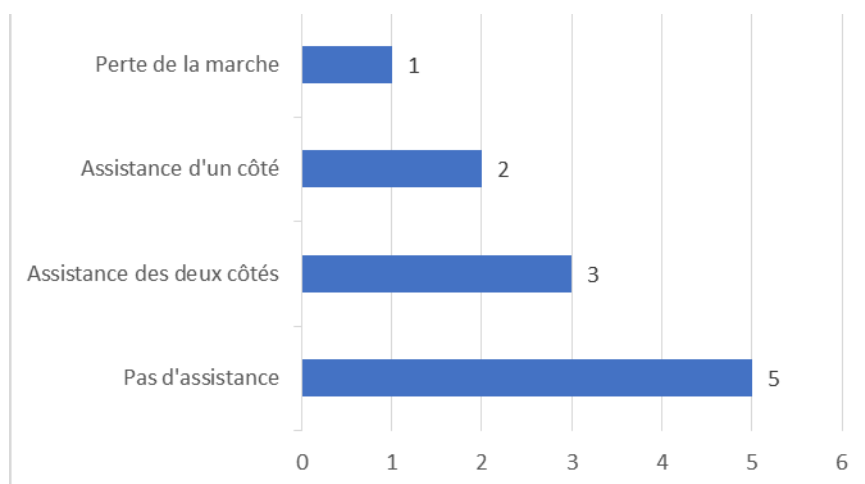


Figure 28: Distribution selon assistance à la marche

Le graphique illustre la nature des troubles de la marche : une majorité présente une démarche à base élargie (8 cas), deux patients souffrent d'un déséquilibre important, et un patient a complètement perdu la marche autonome.

### 2.12. Anomalies de la marche :

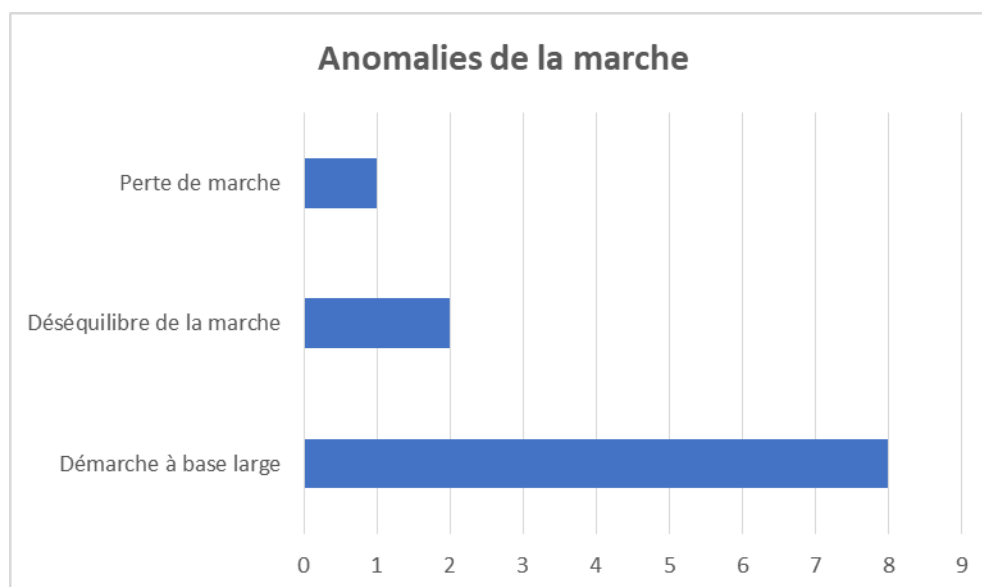


Figure 29: Distribution selon l'anomalie de la marche

Cette figure présente le degré de perte d'autonomie locomotrice : trois patients nécessitent un appui bilatéral, deux un appui unilatéral, et un patient est totalement dépendant.

### 2.12. Gravité de l'ataxie

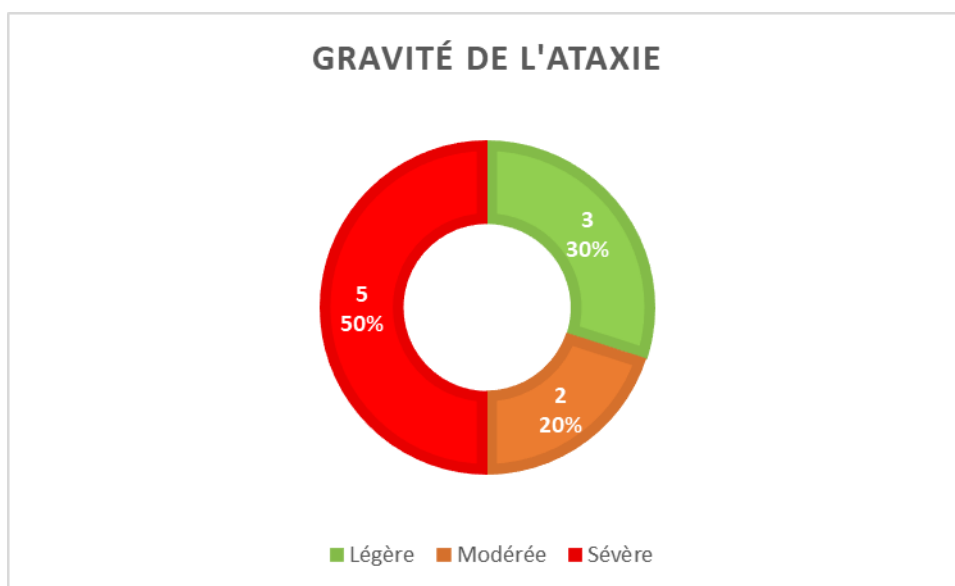


Figure 30: Distribution selon la gravité de l'ataxie

Le graphique expose la classification des patients en fonction de la sévérité de leur ataxie. Cinq patients sont classés comme ayant une ataxie sévère, trois comme légère et deux comme modérée.

### 2.13. Mouvements oculaires anormaux

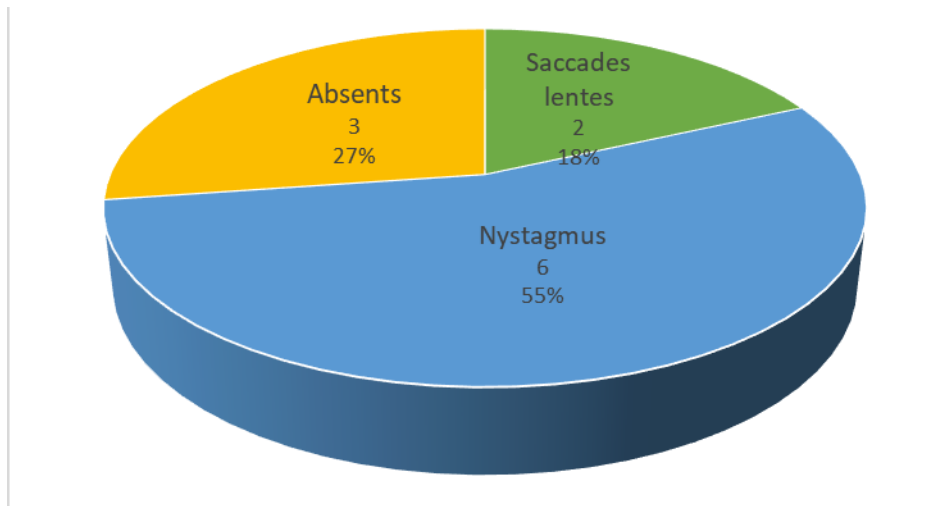


Figure 31: Distribution selon mouvements oculaires anormaux

Cette figure illustre les anomalies observées dans la motricité oculaire. Le nystagmus est la manifestation la plus fréquente (6 patients), suivi des saccades lentes (2 patients), tandis que 3 présentent une motricité normale.

### 2.14. La valeur de vitamine E

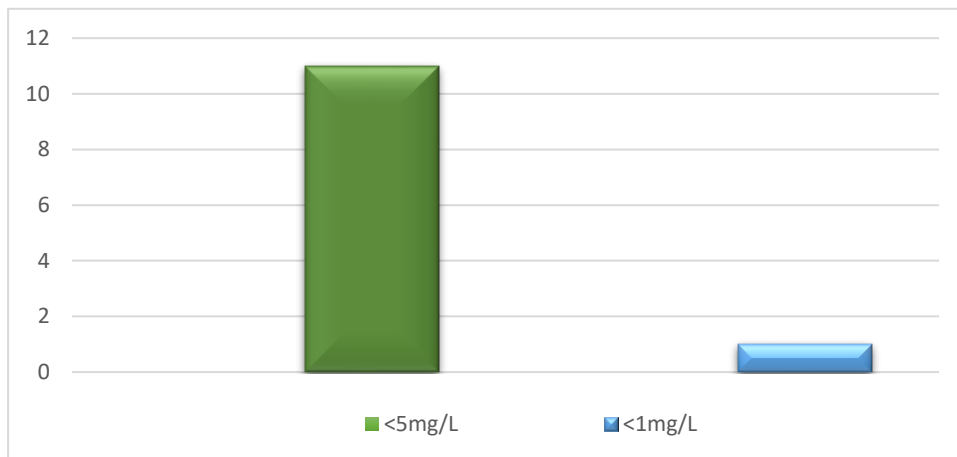


Figure 32: Distribution selon la valeur de la vitamine E

Cette figure met en évidence l'uniformité de la carence en vitamine E chez tous les patients. Les valeurs sont inférieures à la norme de manière significative, confirmant la nature carencielle de l'ataxie étudiée.

### Discussion :

L'analyse de la distribution géographique des cas révèle une concentration marquée dans certaines régions de l'Est algérien, notamment Skikda et Oum El Bouaghi. Cette répartition non homogène pourrait refléter un biais de recrutement lié à l'accessibilité des centres de santé ou à la concentration de certaines familles à haut risque. Elle pourrait aussi indiquer l'existence de foyers familiaux d'AVED favorisés par la consanguinité, ce qui justifie la poursuite d'études généalogiques ciblées.

La répartition selon le sexe montre une prédominance féminine dans notre échantillon. Même si l'AVED n'est pas une maladie liée au sexe, ce déséquilibre pourrait être dû à une meilleure adhésion au suivi médical chez les femmes ou à un hasard d'échantillonnage. Aucun élément dans la littérature (Euch-Fayache et al. 2014) ne suggère une prédisposition sexuée, ce qui incite à interpréter cette donnée avec prudence.

La consanguinité est universelle dans notre cohorte, ce qui confirme les observations rapportées par plusieurs études dans les régions maghrébines et moyen-orientales (Euch-Fayache et al. 2014). Ce paramètre constitue un facteur de risque majeur dans les maladies autosomiques récessives comme l'AVED, où l'homozygotie pour les mutations du gène *TTPA* est nécessaire à la manifestation clinique.

Concernant l'âge d'apparition, les symptômes ont émergé le plus souvent entre 10 et 15 ans, ce qui concorde avec la littérature décrivant l'AVED comme une ataxie débutant à l'adolescence (Euch-Fayache et al., 2014). Toutefois, la présence de cas à début tardif, à 29 et 37 ans, met en évidence l'hétérogénéité du tableau clinique, notamment dans les formes moins sévères. Cette variabilité interindividuelle suggère l'influence de modificateurs génétiques ou environnementaux dans l'expression clinique de la maladie.

Les signes cliniques inauguraux sont dominés par les troubles de l'équilibre, suivis par les tremblements de la tête et des mains. Cette présentation clinique est caractéristique des ataxies cérébelleuses, comme confirmé dans les séries de patients décrites par (Alekseeva et al., 2014) et (Euch-Fayache et al., 2014). L'analyse de ces signes peut ainsi guider le clinicien vers le bon diagnostic différentiel dès les premiers stades.

L'évolution clinique varie fortement d'un patient à l'autre. Une amélioration est observée chez les patients respectant leur traitement comme : (F6 II : 2, F2, II : 4). ce qui confirme l'efficacité bien documentée de la supplémentation en vitamine E (Koenig, 2000). À l'inverse, les patients non observants ont présenté une aggravation significative de leur état par exemple (F2 : II : 1). Il est important de noter que deux cas particuliers ont montré une stabilisation malgré une mauvaise observance, suggérant une progression naturellement lente ou l'intervention de facteurs de modulation non encore identifiés.

Le score SARA (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia) est une échelle clinique quantitative utilisée pour mesurer la sévérité de l'ataxie cérébelleuse. Il évalue plusieurs fonctions motrices telles que la marche, la posture, la coordination des membres et la parole, avec un score global allant de 0 (normal) à 40 (ataxie très sévère). Dans notre étude, les patients ayant un score modéré (entre 10 et 20) étaient majoritairement ceux qui suivaient correctement leur traitement. En revanche, les patients avec un score élevé (>20), indiquant une ataxie sévère, étaient plus nombreux à ne pas respecter leur prise en charge. Cette relation inverse est visuellement frappante et souligne l'effet protecteur d'une supplémentation régulière en vitamine E sur la progression symptômes moteurs. Ainsi, le score SARA représente un outil essentiel de suivi et un indicateur indirect de l'observance thérapeutique chez les patients AVED.

Une tendance similaire est observée pour le score de Rankine, qui mesure le handicap fonctionnel global. Les patients ayant un faible niveau de handicap respectaient davantage le traitement, ce qui suggère que la perception d'une autonomie préservée peut favoriser la motivation thérapeutique. À l'inverse, les patients lourdement handicapés semblent avoir abandonné le traitement, peut-être par démotivation ou par résignation.

Les signes neurologiques associés confirment la diversité du phénotype clinique. Les vertiges et les troubles visuels sont fréquents, probablement en lien avec l'atteinte vestibulaire et oculomotrice. Le strabisme est également fréquemment rapporté, en accord avec les descriptions de (Benomar et al., 2002), qui notent l'implication fréquente des nerfs crâniens dans les ataxies héréditaires. D'autres symptômes comme la dysphonie ou la dysphagie restent marginaux mais peuvent impacter significativement la qualité de vie.

L'étude des signes moteurs révèle un profil classiquement cérébelleux avec ataxie, hypotonie et dysdiadococinésie dans presque tous les cas. L'absence de spasticité, de

fasciculations ou d'atteinte pyramidale indique un phénotype moteur non pyramidal, ce qui est parfaitement en accord avec la physiopathologie décrite par (Koenig, 2000). Le système proprioceptif est également touché, ce qui renforce l'hypothèse d'une atteinte mixte sensitivo-cérébelleuse.

Les troubles de la marche confirment cette atteinte motrice. La majorité des patients adoptent une démarche à base élargie, typique des ataxies cérébelleuses. Ces troubles sont à mettre en relation avec l'atteinte de la coordination motrice et du contrôle postural, deux fonctions fortement dépendantes du cervelet.

La perte de la marche suit un gradient de sévérité. Un patient a totalement perdu la marche autonome, tandis que d'autres nécessitent un soutien unilatéral ou bilatéral. Ces résultats confirment la nature progressive de l'AVED et l'impact moteur majeur que peut avoir cette pathologie en l'absence de traitement adéquat (Cavalier et al., 1998).

La gravité de l'ataxie est globalement élevée dans cette cohorte, avec une majorité de patients dans la catégorie "sévère". Cette observation est en lien avec les résultats moteurs précédents et témoigne du retard fréquent au diagnostic ou à l'instauration du traitement. Elle montre également que l'AVED peut évoluer rapidement vers un état de dépendance fonctionnelle importante sans intervention thérapeutique efficace (Euch-Fayache et al., 2014).

La motricité oculaire est altérée chez la majorité des patients. Le nystagmus et les saccades lentes traduisent une atteinte des voies oculomotrices centrales, possiblement localisée au niveau du tronc cérébral ou du cervelet. Ces anomalies sont des marqueurs classiques des ataxies héréditaires, comme rapporté dans les travaux de (Koht et al., 2009), et doivent être systématiquement recherchées à l'examen clinique.

Enfin, l'analyse des taux de vitamine E montre une carence significative chez l'ensemble des patients. Cette confirmation biologique soutient le diagnostic d'AVED et justifie le recours systématique au dosage du tocophérol sérique dans tout tableau d'ataxie inexpiquée (Koenig, 2000).



### Conclusion et perspective

L'ataxie avec déficit en vitamine E (AVED) est une affection neurodégénérative rare mais traitable, dont la compréhension reste partielle malgré les avancées scientifiques récentes. Cette étude s'est centrée sur les aspects cliniques, génétiques et évolutifs de cette pathologie dans l'Est algérien, une région caractérisée par une fréquence accrue des maladies autosomiques récessives, notamment en lien avec la consanguinité. Le point de départ de cette recherche était la problématique suivante : comment une carence en vitamine E d'origine génétique, pourtant évitable, peut-elle conduire à un tableau neurologique invalidant et souvent méconnu.

Notre travail a permis de mettre en évidence plusieurs éléments clés. Sur le plan théorique, nous avons rappelé le rôle central de la vitamine E dans la protection neuronale, en particulier via l'activité de la protéine TTPA, dont les mutations entraînent l'AVED. Les données cliniques et moléculaires recueillies auprès des patients de l'Est algérien ont confirmé la présence de formes cliniques typiques, mais aussi de cas atypiques, soulignant la diversité phénotypique de la maladie. Un âge de début précoce, l'atteinte proprioceptive, l'aréflexie et les troubles de la marche ont été les signes les plus fréquemment rapportés. La supplémentation en vitamine E a montré une efficacité variable, d'où l'importance du diagnostic précoce.

Cependant, cette étude présente certaines limites : un nombre réduit de familles incluses, l'absence de corrélation génotype-phénotype pour tous les cas. Du point de vue méthodologique, l'étude reste descriptive et transversale, sans suivi longitudinal permettant de mesurer l'effet réel du traitement à long terme.

Les perspectives de recherche sont multiples. Il serait pertinent d'élargir l'étude à d'autres régions du pays, voire à l'échelle maghrébine, pour mieux caractériser l'épidémiologie de l'AVED. Une approche de séquençage haut débit pourrait révéler d'autres variants rares impliqués. Il serait également intéressant d'évaluer les effets de la supplémentation à forte dose dans une étude prospective.

En conclusion, ce travail met en lumière l'importance d'un diagnostic précoce et d'une prise en charge ciblée dans l'AVED, condition qui, bien que rare, est l'une des rares ataxies héréditaires pour lesquelles un traitement efficace est disponible.

**Bibliographie**

- Alekseeva, N., McGee, J., Kelley, R. E., Maghzi, A. H., Gonzalez-Toledo, E., & Minagar, A. (2014). Toxic-metabolic, nutritional, and medicinal-induced disorders of cerebellum. *Neurologic clinics*, 32(4), 901-911.
- Amiel-Tison, C., & Gosselin, J. (2011). *Pathologie neurologique périnatale et ses conséquences*. Elsevier Health Sciences.
- Arita, M., Sato, Y., Miyata, A., Tanabe, T., Takahashi, E., Kayden, H. J., Arai, H., & Inoue, K. (1995). Human  $\alpha$ -tocopherol transfer protein : cDNA cloning, expression and chromosomal localization. *Biochemical Journal*, 306(2), 437-443.
- Beaudin, M., Matilla-Dueñas, A., Soong, B.-W., Pedroso, J. L., Barsottini, O. G., Mitoma, H., Tsuji, S., Schmahmann, J. D., Manto, M., Rouleau, G. A., Klein, C., & Dupre, N. (2019). The Classification of Autosomal Recessive Cerebellar Ataxias : A Consensus Statement from the Society for Research on the Cerebellum and Ataxias Task Force. *The Cerebellum*, 18(6), 1098-1125. <https://doi.org/10.1007/s12311-019-01052-2>
- Ben Hamida, C., Doerflinger, N., Belal, S., Linder, C., Reutenauer, L., Dib, C., Gyapay, G., Vignal, A., Le Paslier, D., Cohen, D., Pandolfo, M., Mokini, V., Novelli, G., Hentati, F., Ben Hamida, M., Mandel, J.-L., & Kœnig, M. (1993). Localization of Friedreich ataxia phenotype with selective vitamin E deficiency to chromosome 8q by homozygosity mapping. *Nature Genetics*, 5(2), 195-200. <https://doi.org/10.1038/ng1093-195>
- Benomar, A., Yahyaoui, M., Meggouh, F., Bouhouche, A., Boutchich, M., Bouslam, N., Zaim, A., Schmitt, M., Belaidi, H., & Ouazzani, R. (2002). Clinical comparison between AVED patients with 744 del A mutation and Friedreich ataxia with GAA

- expansion in 15 Moroccan families. *Journal of the neurological sciences*, 198(1-2), 25-29.
- Birringer, M., Blumberg, J. B., Eggersdorfer, M., Frank, J., & Weber, P. (2019). History of Vitamin E Research. In P. Weber, M. Birringer, J. B. Blumberg, M. Eggersdorfer, & J. Frank (Éds.), *Vitamin E in Human Health* (p. 7-18). Springer International Publishing. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-05315-4\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-030-05315-4_2)
- Catignani, G. L., & Bieri, J. G. (1977). Rat liver  $\alpha$ -tocopherol binding protein. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, 497(2), 349-357. [https://doi.org/10.1016/0304-4165\(77\)90192-1](https://doi.org/10.1016/0304-4165(77)90192-1)
- Cavalier, L., Ouahchi, K., Kayden, H. J., Di Donato, S., Reutenauer, L., Mandel, J. L., & Koenig, M. (1998). Ataxia with isolated vitamin E deficiency : Heterogeneity of mutations and phenotypic variability in a large number of families. *American Journal of Human Genetics*, 62(2), 301-310. <https://doi.org/10.1086/301699>
- Cuerq, C., Henin, E., Restier, L., Blond, E., Draï, J., Marçais, C., Di Filippo, M., Laveille, C., Michalski, M.-C., Poinso, P., Caussy, C., Sassolas, A., Moulin, P., Reboul, E., Charrière, S., Levy, E., Lachaux, A., & Peretti, N. (2018). Efficacy of two vitamin E formulations in patients with abetalipoproteinemia and chylomicron retention disease. *Journal of Lipid Research*, 59(9), 1640-1648. <https://doi.org/10.1194/jlr.M085043>
- Fischer, A., & Rimbach, G. (2019). Gene Regulatory Activity of Vitamin E. In P. Weber, M. Birringer, J. B. Blumberg, M. Eggersdorfer, & J. Frank (Éds.), *Vitamin E in Human Health* (p. 81-98). Springer International Publishing. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-05315-4\\_7](https://doi.org/10.1007/978-3-030-05315-4_7)
- Froger, J., Laffont, I., Pélissier, J., & foncti, A. E. de rééducation et réadaptation. (2010). *Rééducation et syndrome cérébelleux*. Elsevier Health Sciences.

- Haywood, R. E. (2024). Glial cells of the central and peripheral nervous systems : An overview of existing research. *Journal of Applied Neurosciences*, 3(1), Article 1. <https://doi.org/10.4102/jan.v3i1.13>
- Huin, V. (2023). *Génétique des maladies neurodégénératives*. <https://doi.org/10.114912>
- Johansen, K. K., Aasly, J. O., Ebrahimi-Fakhari, D., & Pearl, P. L. (2020). Vitamin-responsive disorders : Ataxia with vitamin E deficiency and movement disorders. In *Movement Disorders and Inherited Metabolic Disorders : Recognition, Understanding, Improving Outcomes* (p. 307-313). Cambridge University Press Cambridge, UK.
- Klockgether, T. (2000). *Handbook of Ataxia Disorders*. CRC Press.
- kmetrix. (2024, juillet 7). Nerfs Spinaux : Voies de Communication du Corps. *KmeTrix*. <https://kmetrix.fr/les-nerfs-spinaux-anatomie-physiologie-et-fonctions/>
- Koenig, M. (2000). Ataxia with Isolated Vitamin E. *Handbook of ataxia disorders*, 223.
- Koht, J., Bjørnara, K. A., Jørum, E., & Tallaksen, C. M. E. (2009). Ataxia with vitamin E deficiency in southeast Norway, case report. *Acta Neurologica Scandinavica*, 120, 42-45. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2009.01214.x>
- Larousse, É. (s. d.). *système nerveux—LAROUSSE*. Consulté 9 juin 2025, à l'adresse [https://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/syst%C3%A8me\\_nerveux/73116](https://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/syst%C3%A8me_nerveux/73116)
- Lucas-Del-Pozo, S., Moreno-Martínez, D., Tejero-Ambrosio, M., & Hernández-Vara, J. (2021a). Vitamin E deficiency ataxia in a family with possible cardiac involvement. *Neurologia*, 36(1), 92-94. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.02.001>
- Lucas-Del-Pozo, S., Moreno-Martínez, D., Tejero-Ambrosio, M., & Hernández-Vara, J. (2021b). Vitamin E deficiency ataxia in a family with possible cardiac involvement. *Neurologia*, 36(1), 92-94. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.02.001>

- Mariotti, C., Gellera, C., Rimoldi, M., Mineri, R., Uziel, G., Zorzi, G., Pareyson, D., Piccolo, G., Gambi, D., Piacentini, S., Squitieri, F., Capra, R., Castellotti, B., & Di Donato, S. (2004). Ataxia with isolated vitamin E deficiency : Neurological phenotype, clinical follow-up and novel mutations in TTPA gene in Italian families. *Neurological Sciences*, 25(3), 130-137. <https://doi.org/10.1007/s10072-004-0246-z>
- Pearl, P. L., & Ebrahimi-Fakhari, D. (Éds.). (2020). *Movement Disorders and Inherited Metabolic Disorders : Recognition, Understanding, Improving Outcomes* (1<sup>re</sup> éd.). Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/9781108556767>
- Physiologie humaine* (avec Internet Archive). (2009). Paris : Éditions Pradel. <http://archive.org/details/physiologiehumai0000unse>
- Pioche, P.-A. (2023, décembre 5). Les schémas de neuro-anatomie : Le cervelet, co-ordinateur du cerveau. *Neurologies*. <https://neurologies.fr/les-schemas-de-neuro-anatomie-le-cervelet-co-ordinateur-du-cerveau/>
- Sherwood, L. (2006). *Physiologie humaine : A Human Perspective*. De Boeck Supérieur.
- Sullivan, R., Yau, W. Y., O'Connor, E., & Houlden, H. (2019a). Spinocerebellar ataxia : An update. *Journal of Neurology*, 266(2), 533-544. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-9076-4>
- Sullivan, R., Yau, W. Y., O'Connor, E., & Houlden, H. (2019b). Spinocerebellar ataxia : An update. *Journal of Neurology*, 266(2), 533-544. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-9076-4>
- système nerveux—LAROUSSE*. (s. d.). Consulté 9 juin 2025, à l'adresse [https://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/syst%C3%A8me\\_nerveux/73116](https://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/syst%C3%A8me_nerveux/73116)
- Thapa, S., Shah, S., Chand, S., Sah, S. K., Gyawali, P., Paudel, S., & Khanal, P. (2022). Ataxia due to vitamin E deficiency : A case report and updated review. *Clinical Case Reports*, 10(9), e6303. <https://doi.org/10.1002/ccr3.6303>

- Traschütz, A., Adarmes-Gómez, A. D., Anheim, M., Baets, J., Brais, B., Gagnon, C., Gburek-Augustat, J., Doss, S., Hanağası, H. A., Kamm, C., Klivenyi, P., Klockgether, T., Klopstock, T., Minnerop, M., Münchau, A., Renaud, M., Santorelli, F. M., Schöls, L., Thieme, A., ... Synofzik, M. (2023). Responsiveness of the Scale for the Assessment and Rating of Ataxia and Natural History in 884 Recessive and Early Onset Ataxia Patients. *Annals of Neurology*, 94(3), 470-485. <https://doi.org/10.1002/ana.26712>
- Wilson, J. T. L., Hareendran, A., Grant, M., Baird, T., Schulz, U. G. R., Muir, K. W., & Bone, I. (2002). Improving the Assessment of Outcomes in Stroke. *Stroke*, 33(9), 2243-2246. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000027437.22450.BD>

## Annexes

**Annexe 01 : Consent for the use of biological data**

I, the undersigned: ..... born on .... / .... / .....  
in .....

Certify that I have received from ..... exhaustive and understandable information concerning the possible causes of my health problem. I had the opportunity to ask all the questions I wanted.

I understand that a genetic analysis is offered to me from a blood sample from which my DNA will be extracted. The purpose of this analysis is to determine if my genome has an anomaly or a variation related to my health problem. I fully understood the possible implications of this study and I could obtain, if I wished, any additional information.

The results of these analyzes will be sent to me if I wish. They will remain confidential and can only be communicated with my exclusive authorization.

I can at any time decide not to pursue this process. The genetic data and biological material concerning me may be destroyed at my request.

I agree that my biological samples will be kept and used for medical and/or biological research purposes without restriction under cover of anonymity.

Made in ..... on .... / .... / .....

Applicant signature (tutor if minor)

Signature of the researcher/ Doctor

## Annexe 02 : SARA score

Rater: \_\_\_\_\_ date: \_\_\_\_\_ patient: \_\_\_\_\_

**Scale for the assessment and rating of ataxia (SARA)**

<b>1) Gait</b> Proband is asked (1) to walk at a safe distance parallel to a wall including a half-turn (turn around to face the opposite direction of gait) and (2) to walk in tandem (heels to toes) without support. <ul style="list-style-type: none"> <li>0 Normal, no difficulties in walking, turning and walking tandem (up to one misstep allowed)</li> <li>1 Slight difficulties, only visible when walking 10 consecutive steps in tandem</li> <li>2 Clearly abnormal, tandem walking &gt;10 steps not possible</li> <li>3 Considerable staggering, difficulties in half-turn, but without support</li> <li>4 Marked staggering, intermittent support of the wall required</li> <li>5 Severe staggering, permanent support of one stick or light support by one arm required</li> <li>6 Walking &gt; 10 m only with strong support (two special sticks or stroller or accompanying person)</li> <li>7 Walking &lt; 10 m only with strong support (two special sticks or stroller or accompanying person)</li> <li>8 Unable to walk, even supported</li> </ul>	<b>2) Stance</b> Proband is asked to stand (1) in natural position, (2) with feet together in parallel (big toes touching each other) and (3) in tandem (both feet on one line, no space between heel and toe). Proband does not wear shoes, eyes are open. For each condition, three trials are allowed. Best trial is rated. <ul style="list-style-type: none"> <li>0 Normal, able to stand in tandem for &gt; 10 s</li> <li>1 Able to stand with feet together without sway, but not in tandem for &gt; 10s</li> <li>2 Able to stand with feet together for &gt; 10 s, but only with sway</li> <li>3 Able to stand for &gt; 10 s without support in natural position, but not with feet together</li> <li>4 Able to stand for &gt;10 s in natural position only with intermittent support</li> <li>5 Able to stand &gt;10 s in natural position only with constant support of one arm</li> <li>6 Unable to stand for &gt;10 s even with constant support of one arm</li> </ul>
<b>Score</b>	<b>Score</b>
<b>3) Sitting</b> Proband is asked to sit on an examination bed without support of feet, eyes open and arms outstretched to the front. <ul style="list-style-type: none"> <li>0 Normal, no difficulties sitting &gt;10 sec</li> <li>1 Slight difficulties, intermittent sway</li> <li>2 Constant sway, but able to sit &gt; 10 s without support</li> <li>3 Able to sit for &gt; 10 s only with intermittent support</li> <li>4 Unable to sit for &gt;10 s without continuous support</li> </ul>	<b>4) Speech disturbance</b> Speech is assessed during normal conversation. <ul style="list-style-type: none"> <li>0 Normal</li> <li>1 Suggestion of speech disturbance</li> <li>2 Impaired speech, but easy to understand</li> <li>3 Occasional words difficult to understand</li> <li>4 Many words difficult to understand</li> <li>5 Only single words understandable</li> <li>6 Speech unintelligible / anarthria</li> </ul>
<b>Score</b>	<b>Score</b>



Rater: \_\_\_\_\_ date: \_\_\_\_\_ patient: \_\_\_\_\_

### 5) Finger chase

#### Rated separately for each side

Proband sits comfortably. If necessary, support of feet and trunk is allowed. Examiner sits in front of proband and performs 5 consecutive sudden and fast pointing movements in unpredictable directions in a frontal plane, at about 50 % of proband's reach. Movements have an amplitude of 30 cm and a frequency of 1 movement every 2 s. Proband is asked to follow the movements with his index finger, as fast and precisely as possible. Average performance of last 3 movements is rated.

- 0 No dysmetria
- 1 Dysmetria, under/ overshooting target <5 cm
- 2 Dysmetria, under/ overshooting target < 15 cm
- 3 Dysmetria, under/ overshooting target > 15 cm
- 4 Unable to perform 5 pointing movements

Score	Right	Left
mean of both sides (R+L)/2		

### 6) Nose-finger test

#### Rated separately for each side

Proband sits comfortably. If necessary, support of feet and trunk is allowed. Proband is asked to point repeatedly with his index finger from his nose to examiner's finger which is in front of the proband at about 90 % of proband's reach. Movements are performed at moderate speed. Average performance of movements is rated according to the amplitude of the kinetic tremor.

- 0 No tremor
- 1 Tremor with an amplitude < 2 cm
- 2 Tremor with an amplitude < 5 cm
- 3 Tremor with an amplitude > 5 cm
- 4 Unable to perform 5 pointing movements

Score	Right	Left
mean of both sides (R+L)/2		

### 7) Fast alternating hand movements

#### Rated separately for each side

Proband sits comfortably. If necessary, support of feet and trunk is allowed. Proband is asked to perform 10 cycles of repetitive alternation of pro- and supinations of the hand on his/her thigh as fast and as precise as possible. Movement is demonstrated by examiner at a speed of approx. 10 cycles within 7 s. Exact times for movement execution have to be taken.

- 0 Normal, no irregularities (performs <10s)
- 1 Slightly irregular (performs <10s)
- 2 Clearly irregular, single movements difficult to distinguish or relevant interruptions, but performs <10s
- 3 Very irregular, single movements difficult to distinguish or relevant interruptions, performs >10s
- 4 Unable to complete 10 cycles

Score	Right	Left
mean of both sides (R+L)/2		

### 8) Heel-shin slide

#### Rated separately for each side

Proband lies on examination bed, without sight of his legs. Proband is asked to lift one leg, point with the heel to the opposite knee, slide down along the shin to the ankle, and lay the leg back on the examination bed. The task is performed 3 times. Slide-down movements should be performed within 1 s. If proband slides down without contact to shin in all three trials, rate 4.

- 0 Normal
- 1 Slightly abnormal, contact to shin maintained
- 2 Clearly abnormal, goes off shin up to 3 times during 3 cycles
- 3 Severely abnormal, goes off shin 4 or more times during 3 cycles
- 4 Unable to perform the task

Score	Right	Left
mean of both sides (R+L) / 2		

**Annexe 03 : Rankin score**

Points	Grade of disability
0	No symptoms
1	No significant disability. Some symptoms but able to carry out all usual activities
2	Slight disability. Able to perform daily activity without assistance, but unable to carry out previous activities.
3	Moderate disability. Requires some help, unable to walk alone without assistance.
4	Moderate severe disability. Needs for assistance for own bodily needs, unable to walk alone without assistance.
5	Severe disability. Unable to attend own body needs without constant assistance, nursing care and attention. Incontinent.
6	Dead.

## Annexe 04 : fiche Aved

Family 01

Proband

**Epidemiological data**

Family name

First name

Sex (male, female)

Status (alive, dead)

Dexterity (left, right)

Height (cm)

Weight (kg)

Head circumference (cm)

Consanguinity (Yes, No, NA)

Family members affected

City of origin

Ethnicity

Date of birth

Age at inclusion (years)

Age of onset (years)

Age of diagnosis (years)

Age of death (years)

Cause of death

**Pregnancy**

First pregnancy (Yes, No, NA)

Complications (infection, diabetes, HTA)

**Delivery**

Gestational age at birth (weeks)

length at birth (cm)

Weight at birth (kg)

Head circumference at birth (cm)

Delivery N/early/delayed/C-section

Complications (Neonatale anoxia, infections, seizures,

Forceps..)

**Development**

Hypotonia in infancy (Yes, No, NA)

Motor delay (Yes, No, NA)

Age at unsupported sitting (months) or never attained

Age at walking (months) or never attained

Speech delay (yes/no/NA) or never attained

Age at first words (months) or never attained

Degree of intellectual disability/cognitive impairment mild/moderate/severe/profound, indicate IQ

Able to perform basic activities of daily living (ADLs)

**Medical history****Disease history**

Disease onset sign

Regression (yes/no/NA)

Progressive course (yes/no/NA)

Progression rate (slow, quick)

**Neurological examination**

Visual impairment

Ptosis

Diplopia

Strabismus

Abnormal eye movements (nystagmus, slow saccades)

Vertigo

Dysarthria

Dysphonia

Dysphagia

Drooling

**Motor signs**

Fasciculations

Muscle atrophy

Hypertrophy (calves, tongue)

Muscle weakness/Gowers

Muscle tone (hyper,normal, hypotonia)

Spasticity/rigidity

Deep Tendon reflexes

**Pyramidal signs (yes/no/NA)**

Sensory signs/Pallesthesia (yes/no/NA)

**Proprioceptive ataxia****Cerebellar Aataxia**

Dysdiadochokinesis

Dysmetria

Limb ataxia

Trunk ataxia

Gait Ataxia (yes/no/NA)

Severity of ataxia

**Movement disorders**

Parkinsonism

Dystonia (yes/no/NA)

Myoclonus (yes/no/NA)

Chorea (yes/no/NA)

Tremor (yes/no/NA) resting/action/int

Dyskinetic movements (yes/no/NA)

**Neuropathy (yes/no/NA)****Seizures (yes/no/unknow) TCGS....****Gait abnormalities (broad-based gait/walking on****tiotoes/gait imbalanc.)/**

Repetitive falls &amp; head trauma

Walking loss (Assisted one or two sides/Non-ambulatory/wheelchair/Bedridden)

**Other neurological findings**

Dysautonomy

Bowel and Urinary incontinence

Insomnia

Cognitive decline (MMSE)/Dementia

Psychiatric signs depression/anxiety/irritability/psychosis/ICDs

**Dysmorphic features**

Foot deformity  
 Joints contractures (yes/no/NA)  
 Abnormal spine curvatures

#### Miscellaneous

Any structural congenital abnormalities  
 Hearing loss  
 vision impairment  
 Amelogenesis imperfecta  
 skin problems  
 Allergy and recurrent infections  
 Cardiovascular problems  
 Respiratory problems  
 Gastrointestinal problems  
 Renal problems  
 Decubitus complications (Veinous thrombosis,bedsores)  
 Other findings and abnormalities

#### Investigation

Metabolic  
 EEG  
 EMG  
 Fundoscopy (retinitis pigmentosa, Cataracte..)  
 Genetics testing  
 DNA extraction  
 Other (if yes, please specify)

#### MRI

Age at time of MRI (years)  
 Brain MRI abnormalities  
 Focal lesion  
 Cerebellar atrophy  
 Generalized atrophy  
 Others  
 Normal  
 Quality of life score  
 Sara score  
 Modified Rankin

#### Treatment

Antiseizures medications  
 Baclofen  
 Clonazepam  
 Botulinium toxin  
 Anxiolytics  
 Physical therapy  
 Surgery

## الملخص – عربي

الترنح الناتج عن نقص فيتامين E (AVED) هو مرض عصبي تنكسي وراثي نادر، ينتقل عبر النمط الوراثي المتنحي الجسدي. يُعزز ظهوره بفضل الزواج بين الأقارب، ويتميز بترنح مخيخي تدريجي، واضطرابات في الحس العميق، وانعدام المنعكسات، وأحياناً بظهور اضطرابات بصرية أو هرمية، مع تطور بطيء نحو إعاقة حركية شديدة. يعود سبب المرض إلى طفرات في جين TTPA المسؤول عن نقل ألفا-توكوفيرول) الشكل النشط لفيتامين E). وعلى الرغم من وجود تغذية طبيعية، فإن هذه الطفرات تؤدي إلى نقص حاد في فيتامين E مع تأثير أساسي على الجهاز العصبي. في إطار هذه الدراسة، اخترنا التطرق إلى هذا المرض نظراً لخصوصيته، وإمكانية علاجه) عبر مكملات فيتامين E)، ولقلة الدراسات المحلية حوله في الجزائر. شملت دراستنا المستعرضة الاسترجاعية 11 مريضاً من 6 عائلات من شرق الجزائر، كانت الغالبية ذات قرابة دموية. كان متوسط عمر ظهور الأعراض 11 سنة. وتميزت الصور السريرية بترنح في المشي، واضطرابات في التناسق الحركي، وانعدام المنعكسات، واضطراب الحس العميق. كما تم إجراء تحاليل جزيئية من الحمض النووي، وتحليل السجلات السريرية عبر مقياس SARA. هدفت هذه الدراسة إلى وصف أفضل للملامح السريرية والوبائية والجزيئية للمرض في المجتمع الجزائري، من أجل تحسين التشخيص والرعاية، ووضع الأساس لتشكيل قاعدة بيانات وطنية مستقبلية.

الكلمات المفتاحية: ترنح نقص فيتامين E ، TTPA، مرض وراثي متنحي، الأعصاب، القرابة الدموية، الجزائر، المكملات الغذائية.

### Abstract

Ataxia with vitamin E deficiency (AVED) is a rare, inherited neurodegenerative disorder transmitted in an autosomal recessive manner. Favored by consanguinity, AVED is characterized by progressive cerebellar ataxia, proprioceptive impairment, areflexia, and sometimes visual or pyramidal signs, gradually leading to severe motor disability. AVED is caused by mutations in the TTPA gene, which is responsible for the transport of alpha-tocopherol (the active form of vitamin E). Despite normal dietary intake, these mutations lead to a severe deficiency in vitamin E, primarily affecting the nervous system. In this study, we chose to explore this condition due to its clinical specificity, therapeutic potential (through vitamin E supplementation), and the scarcity of local studies in Algeria. Our retrospective cross-sectional study included 11 patients from 6 families from Eastern Algeria, mostly with consanguineous backgrounds. The average age of symptom onset was 11 years. The clinical presentation was dominated by gait ataxia, coordination disorders, areflexia, and proprioceptive dysfunction. Molecular analyses were performed using extracted DNA, and clinical severity was assessed using the SARA score. This work aimed to better describe the clinical, epidemiological, and molecular profile of AVED in the Algerian population to improve diagnosis and management and to establish the basis for a future national cohort.

**Keywords:** Ataxia with vitamin E deficiency, TTPA, autosomal recessive, neurology, consanguinity, Algeria, supplementation.

<b>Année universitaire : 2024-2025</b>	<b>Présenté par : FERITAS Hamza</b> <b>BENZERAFA Yasser</b>
<b>Ataxies Cérébelleuses Par Carence En Vitamine E A l'Est Algérien</b>	
<b>Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique</b>	
<p>L'ataxie avec carence en vitamine E (AVED) est une maladie neurogénétique rare, à transmission autosomique récessive, causée principalement par des mutations dans le gène TTPA codant pour la protéine <math>\alpha</math>-tocophérol transférase. Cette pathologie se manifeste cliniquement par une ataxie progressive, souvent accompagnée de dysarthrie, d'aréflexie, de troubles de la marche, et parfois de myoclonies ou d'épilepsies, avec une atteinte fréquente des nerfs périphériques. Ressemblant à l'ataxie de Friedreich sur le plan clinique, AVED peut cependant être différenciée grâce à des dosages plasmatiques faibles en vitamine E, en l'absence d'anomalies du métabolisme lipidique, et par l'identification de mutations spécifiques au gène TTPA. Notre choix s'est porté sur cette maladie en raison de sa rareté, de la possibilité de traitement substitutif efficace par supplémentation orale en vitamine E, et du manque d'études ciblées en population algérienne. La détection précoce de la maladie est essentielle, car un traitement initié rapidement permet de stabiliser, voire d'améliorer, les symptômes neurologiques. Dans notre travail, nous avons intégré une approche clinique et moléculaire, en nous intéressant aux formes familiales dans un contexte de forte consanguinité. Les patients inclus présentaient majoritairement une apparition des symptômes avant l'âge de 20 ans, avec une progression lente et une hétérogénéité phénotypique, en fonction du type de mutation et du moment de l'instauration du traitement. Sur le plan génétique, plusieurs variants du gène TTPA ont été identifiés dans la littérature, certains étant associés à des formes plus sévères. Le séquençage génétique joue un rôle crucial dans le diagnostic, le conseil génétique et la prise en charge des familles à risque. Cette étude vise à mieux caractériser l'AVED au sein de la population algérienne, en mettant l'accent sur les aspects cliniques, biochimiques et moléculaires, tout en soulignant l'importance du diagnostic précoce et du traitement substitutif.</p> <p>Mots clés : AVED, TTPA, ataxie héréditaire, vitamine E, autosomique récessive, supplémentation, Algérie.</p>	
<b>Mots-clefs :</b> AVED, Vitamin E, TTPA gene, Ataxia, Neurodegeneration	
<b>Laboratoires de recherche :</b> laboratoire de Génétique moléculaire U Constantine 1 Frères Mentouri	
<b>Président du jury :</b> ZIADA Hadia (Maitre de conférences classe A- UFM Constantine 1)	
<b>Encadrant :</b> MECHERI Yasser (Maitre-assistant Hospitalo-Universitaire– CHU Constantine)	
<b>Examineur :</b> BECHKRI Sakina (Maitre de conférences classe A- UFM Constantine 1)	