

# Anomalies congénitales de la glycosylation

## Diagnostic biologique (avec focus sur la MS)

---

Alexandre Raynor, Laboratoire de biochimie, Hôpital Bichat – Claude Bernard, AP-HP  
Avec la collaboration de : Arnaud Bruneel, Laboratoire de biochimie, Hôpital Bichat –  
Claude Bernard, AP-HP

*Aucun conflit d'intérêt à déclarer.*

# Plan

---

1. Physiologie de la glycosylation chez l'Homme
2. Pathologies héréditaires de la glycosylation : CDG
3. Diagnostic biochimique (avec focus sur la spectrométrie de masse)
4. Quelques éléments de diagnostic génétique

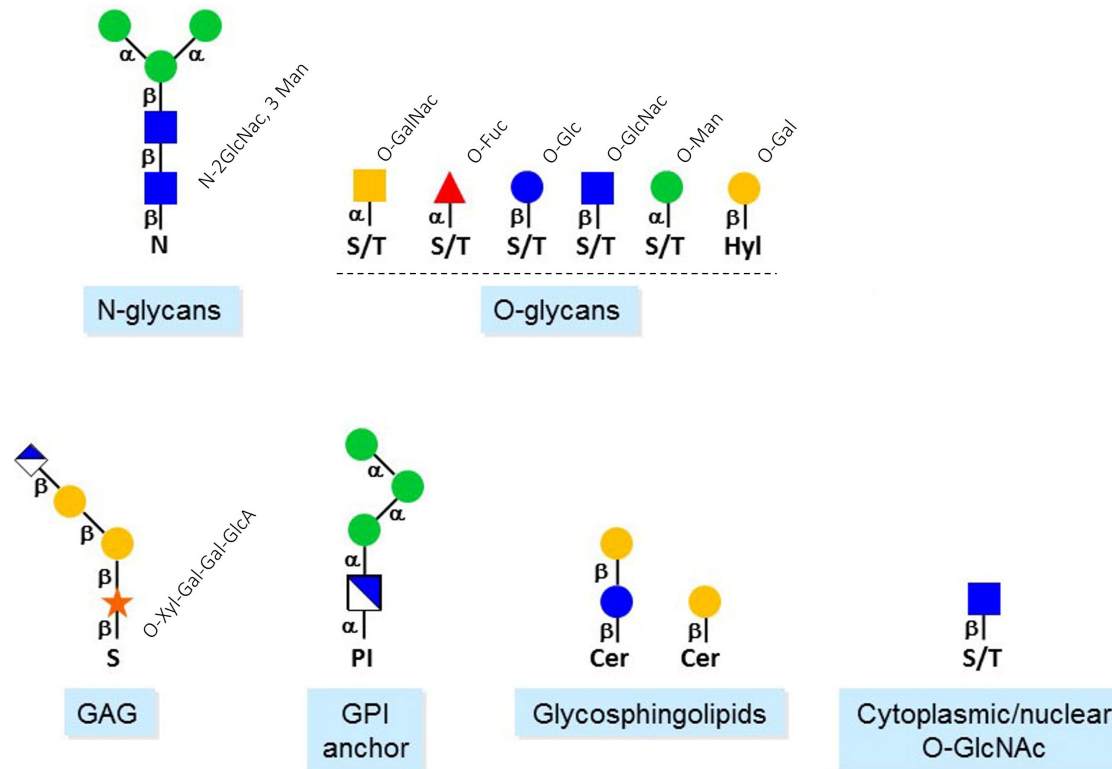
# Plan

---

- 1. Physiologie de la glycosylation chez l'Homme**
2. Pathologies héréditaires de la glycosylation : CDG
3. Diagnostic biochimique (avec focus sur la spectrométrie de masse)
4. Quelques éléments de diagnostic génétique

# Physiologie de la glycosylation chez l'Homme

## Types de glycosylation



> 50 % des protéines sont glycosylées chez l'Homme

**Symbolic Representations of Common Monosaccharides and Linkages**

|   |                                      |
|---|--------------------------------------|
| ● Galactose (Gal)   | ★ Xylose (Xyl)                       |
| ■ N-Acetylgalactosamine (GalNAc)  | ◆ N-Acetylneuraminic acid (Neu5Ac)   |
| ▢ Galactosamine (GalN)  | ◇ N-Glycolylneuraminic acid (Neu5Gc) |
| ● Glucose (Glc)   | ◆ 2-Keto-3-deoxynononic acid (Kdn)   |
| ■ N-Acetylglucosamine (GlcNAc)  | ▲ Fucose (Fuc)                       |
| ▢ Glucosamine (GlcN)  | ◆ Glucuronic acid (GlcA)             |
| ● Mannose (Man)   | ◇ Idronic acid (IdoA)                |
| ■ N-Acetylmannosamine (ManNAc)  | ◆ Galacturonic acid (GalA)           |
| ▢ Mannosamine (ManN)  | ◆ Mannuronic acid (ManA)             |
| <b>Other Monosaccharides</b><br>Use letter designation inside symbol to specify if needed ○ Ⓐ |                                      |

[www.physiol.uzh.ch/en/Glycosylation.html](http://www.physiol.uzh.ch/en/Glycosylation.html)

# Physiologie de la glycosylation chez l'Homme

---

- Rôles nombreux :

- O-GlcNAc : protéines intracellulaires

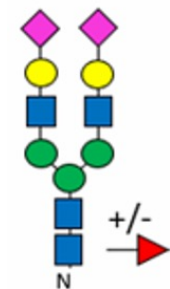
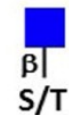
- 1 enzyme, 1 sucre

- Régulation d'activité, trafic intracellulaire, interactions protéines-protéines...

- N-glycosylation : protéines membranaires et sécrétées

- Glycane complexe

- Adressage, sécrétion, liaison ligand/récepteur, t ½...







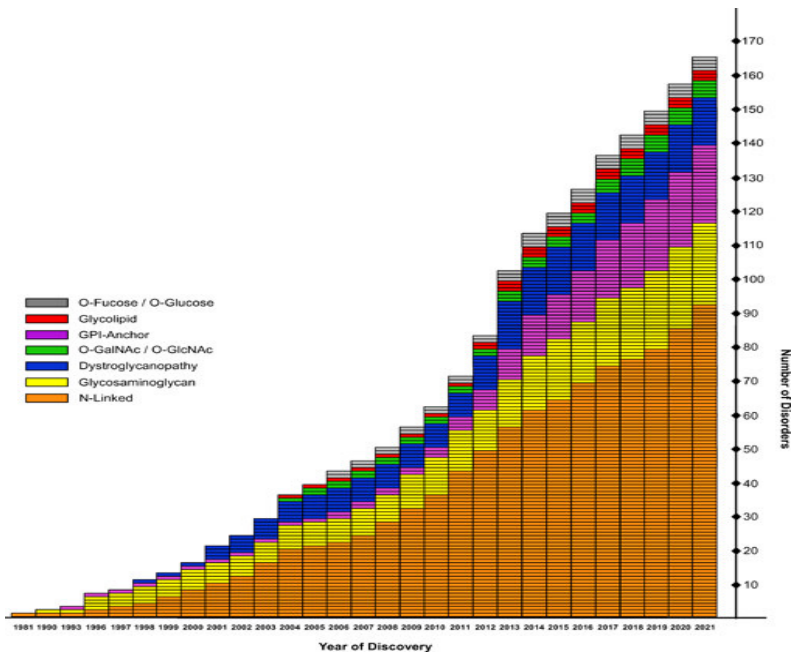
# Plan

---

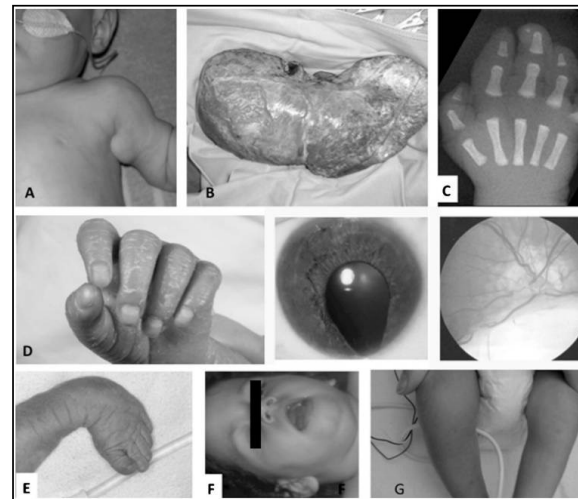
1. Physiologie de la glycosylation chez l'Homme
2. **Pathologies héréditaires de la glycosylation : CDG**
3. Diagnostic biochimique (avec focus sur la spectrométrie de masse)
4. Quelques éléments de diagnostic génétique

# Pathologies héréditaires de la glycosylation : CDG

- « Tout est possible dans les CDG » : souvent atteintes multi-systèmes, particulièrement neurologiques
- Très principalement de transmission autosomique récessive
- Très peu bénéficient d'un traitement (MPI-CDG, PGM1-CDG, TMEM165-CDG...)



Sosicka et al. DOI: 10.1021/acscchembio.1c00601



De Lonlay et al.

Signes cliniques  
rarement spécifiques :  
apport des analyses  
biologiques

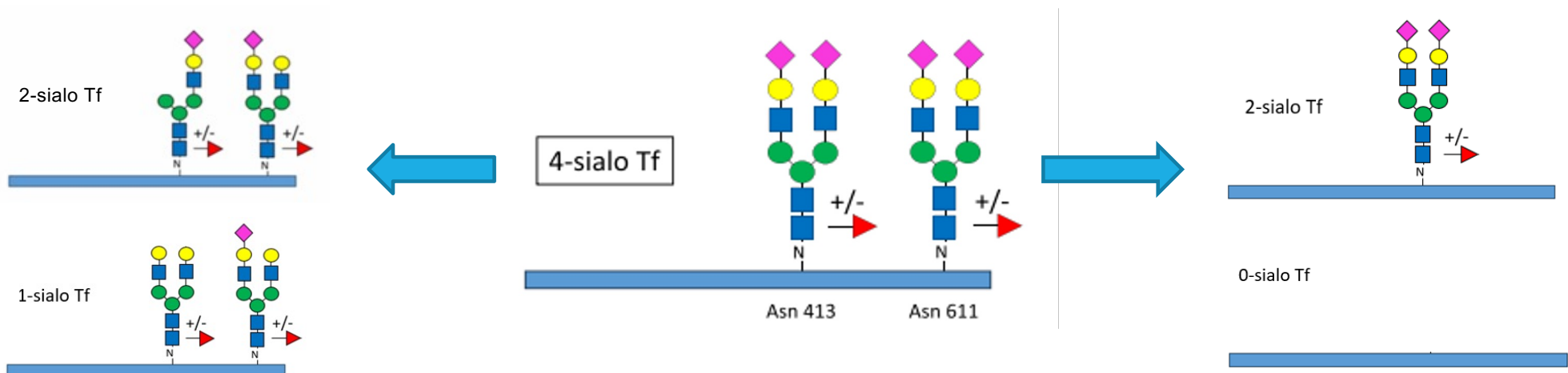
# Plan

---

1. Physiologie de la glycosylation chez l'Homme
2. Pathologies héréditaires de la glycosylation : CDG
3. **Diagnostic biochimique (avec focus sur la spectrométrie de masse)**
4. Quelques éléments de diagnostic génétique

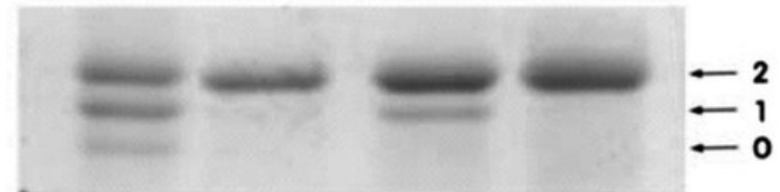
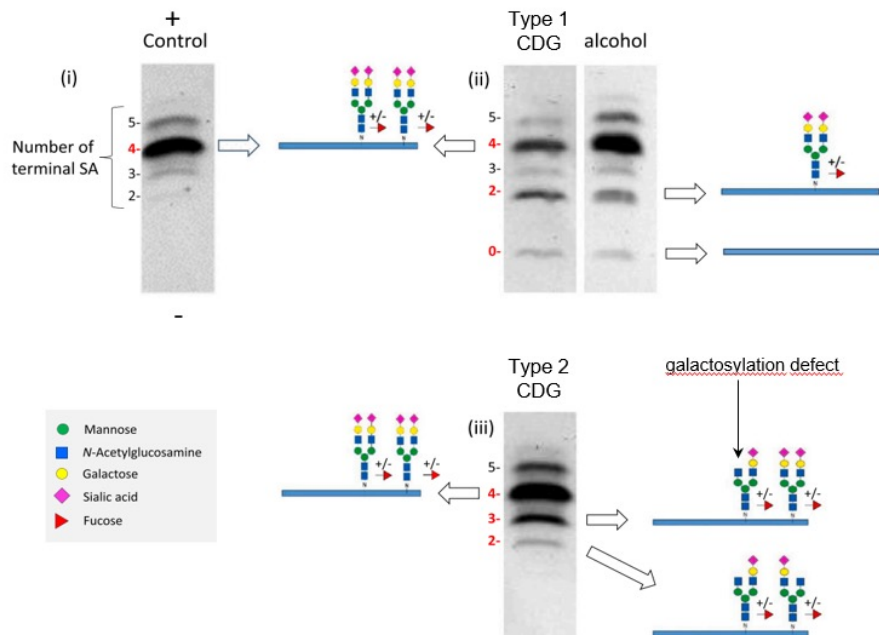
# Diagnostic biochimique

- Le biomarqueur historique : la transferrine
- N-glycoprotéine de 77 kDa (porte 2 chaînes N-glycane)
- 1<sup>ère</sup> classification des CDG repose sur le profilage des glycoformes de la transferrine sérique
- A l'origine, biomarqueur de l'alcoolisme (perte de chaînes N-glycane dans l'alcoolisme)



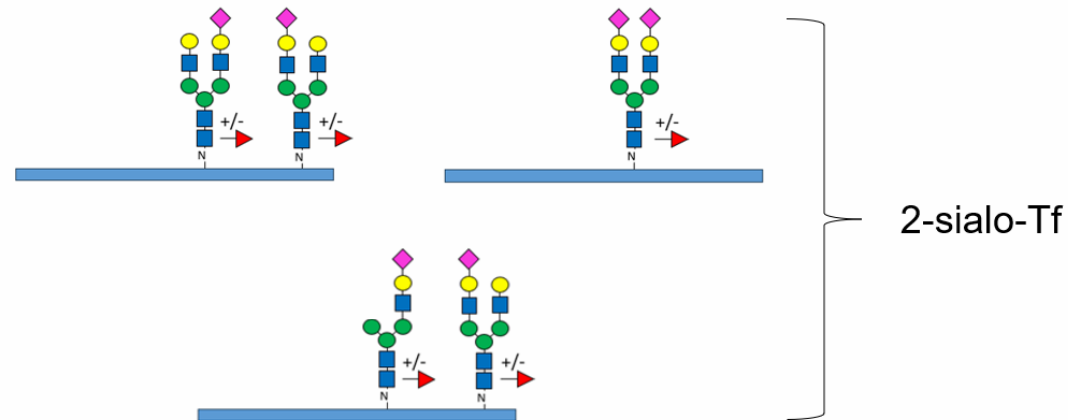
# Diagnostic biochimique

- Technique « gold standard » : isoélectrofocalisation (van Eijk, 1982) : séparation selon la charge
- SDS-PAGE/WB : séparation selon la masse



# Diagnostic biochimique

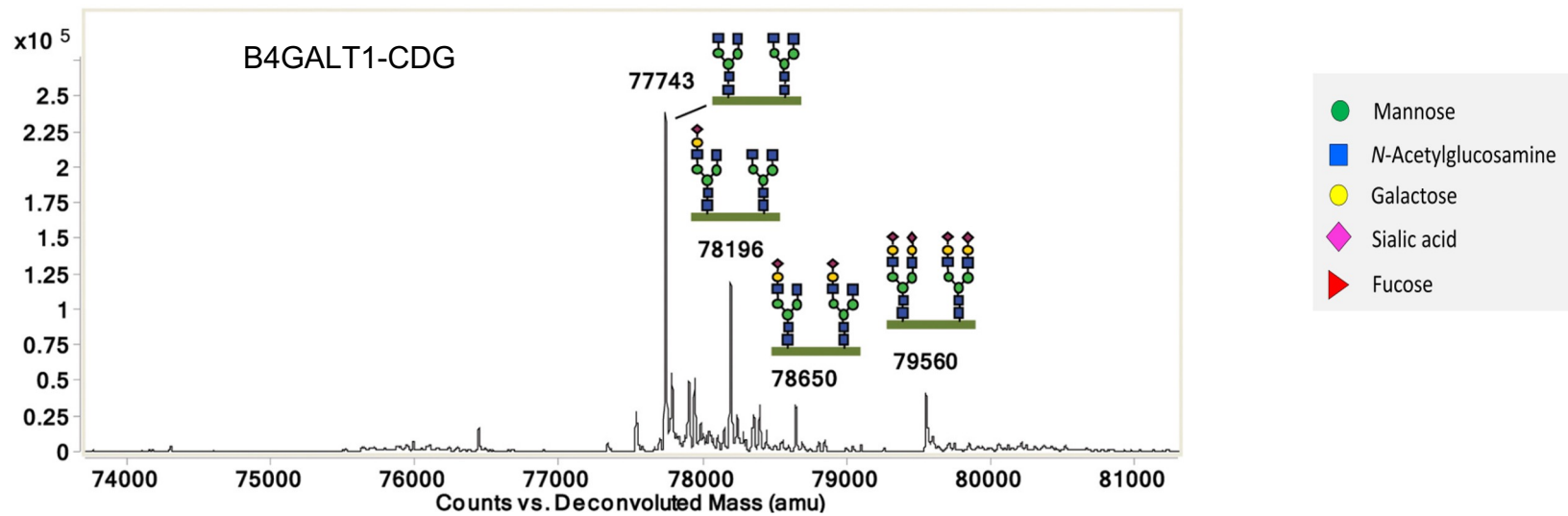
- Une des principales limites de ces techniques : manque d'information structurale sur les N-glycanes



- Une autre limite : le manque de sensibilité
- Pour des raisons encore inconnues, le profil de glycosylation de la transferrine sérique peut se normaliser avec l'âge chez les individus atteints de CDG

# Diagnostic biochimique

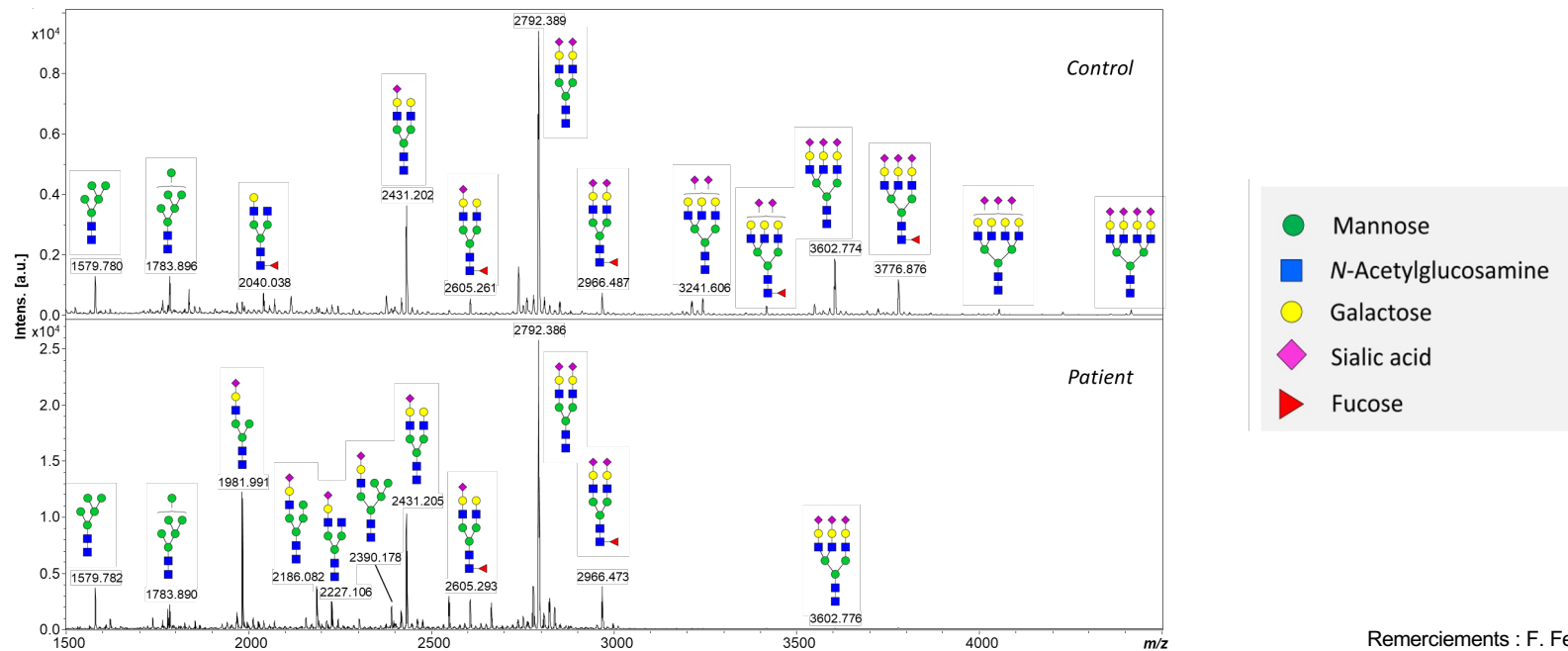
- Ainsi entre en jeu la spectrométrie de masse.
- On peut s'intéresser au biomarqueur classique : LC-QTOF-MS de la transferrine immunopurifiée



De : van Scherpenzeel M., et al. doi: 10.1016/j.trsl.2015.07.005.

# Diagnostic biochimique

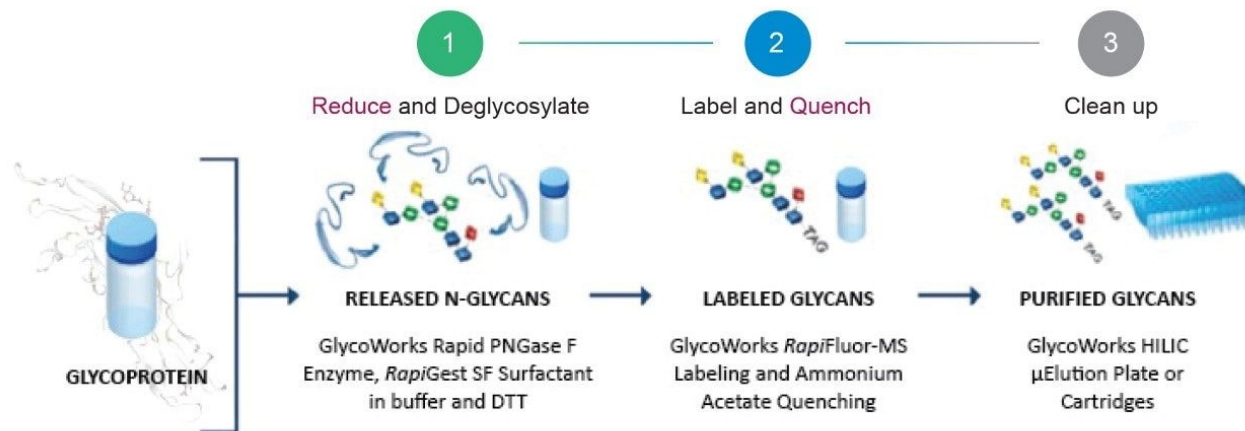
- On peut également s'intéresser à l'ensemble des N-glycanes circulants : N-glycome après traitement du sérum par PNGase F (MALDI-TOF)



Remerciements : F. Fenaille, CEA Paris Saclay

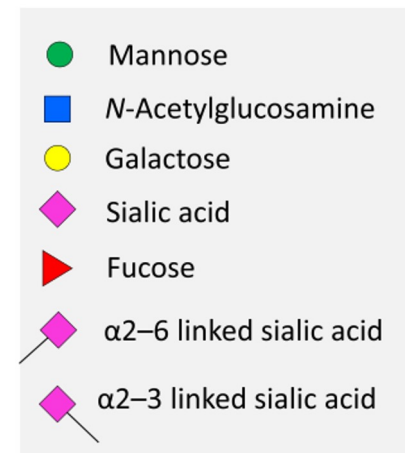
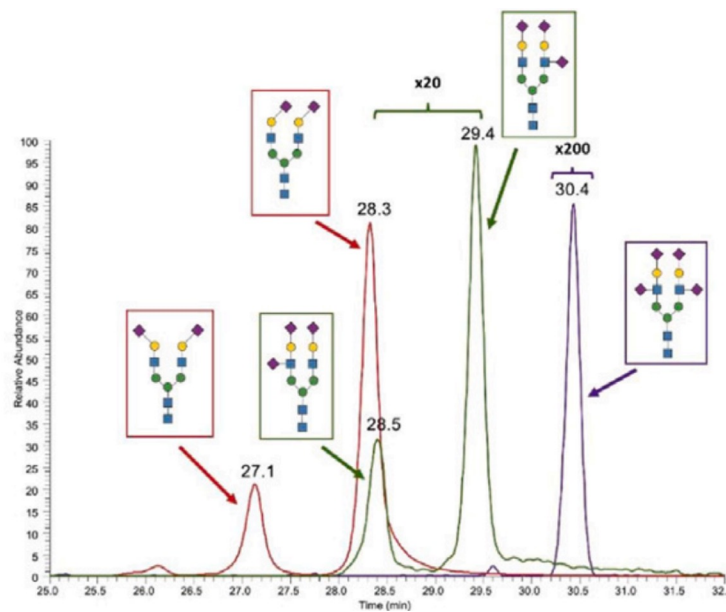
# Diagnostic biochimique

- Peut être particulièrement sensible (ex kit Waters Rapifluor)
- Biomarqueurs de certains CDG type 1 découverts avec cette technique : ex « N-tetra » (Zhang, 2016).



# Diagnostic biochimique

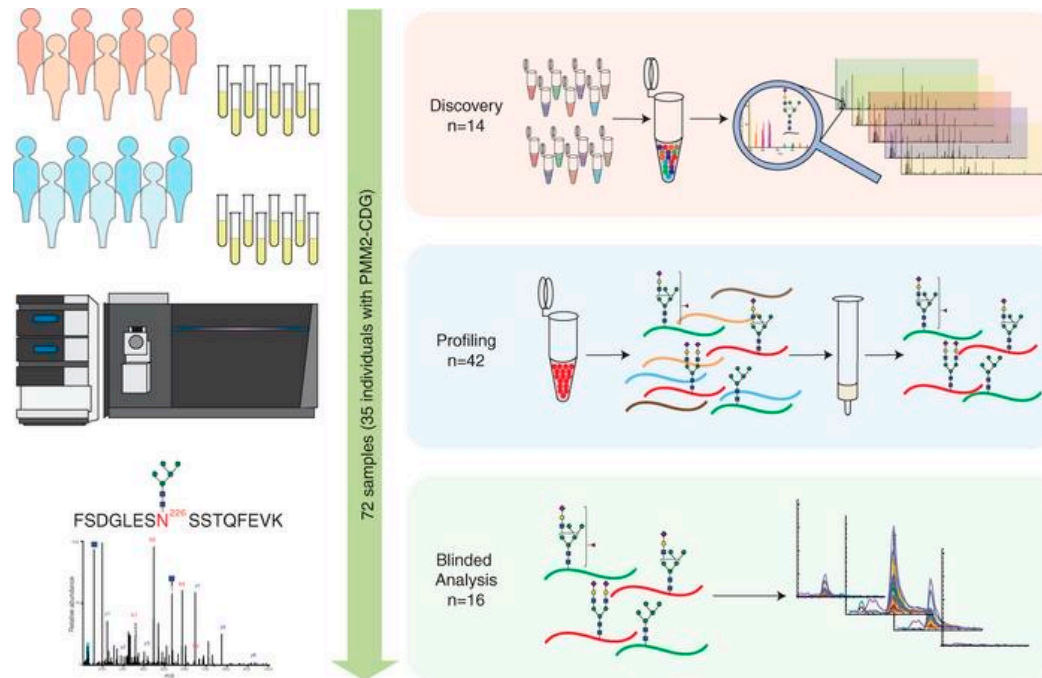
- En développement : MS isomérique



De : Sturiale L, et al. doi: 10.1016/j.isci.2021.102323.

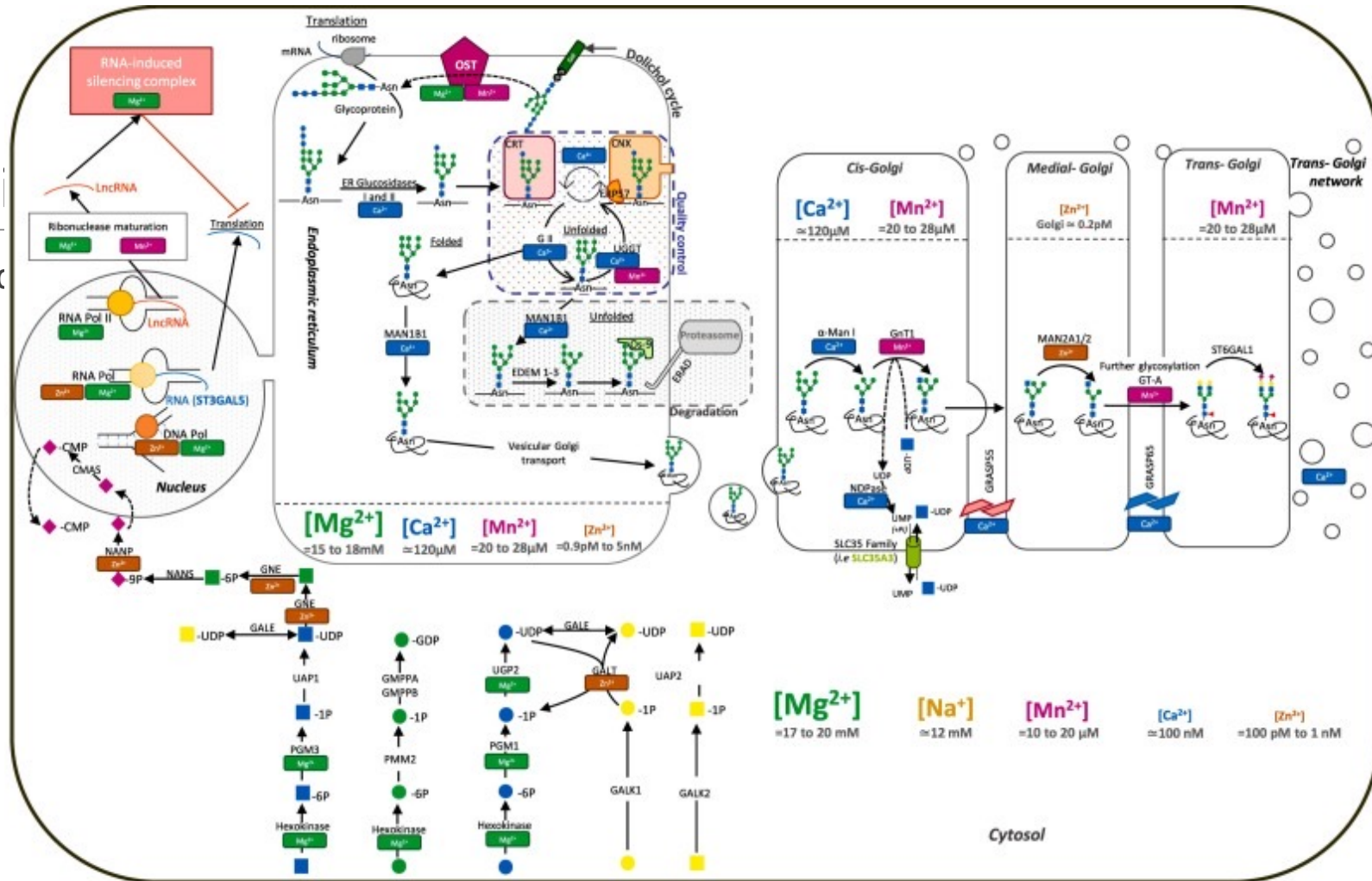
# Diagnostic biochimique

- En développement : N-glycoprotéome



De : Garapati, et al. doi: 10.1172/jci.insight.172509

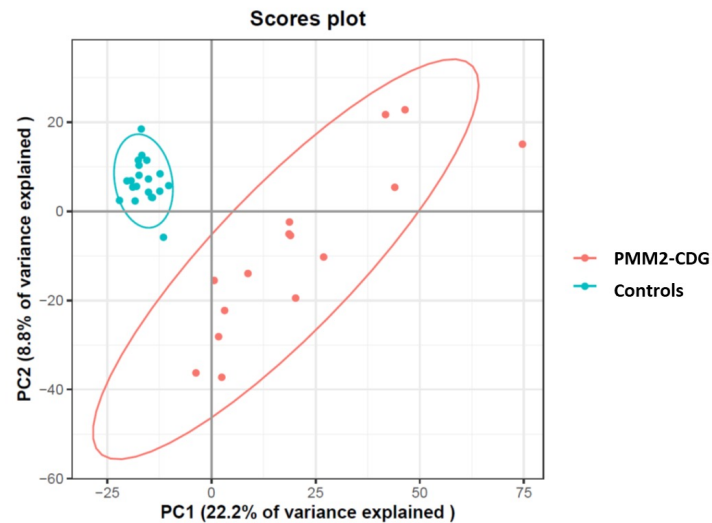
D  
A C



De : Durin, et al. doi: 10.1016/j.bbagen.2023.130412

# Diagnostic biochimique

- A essayer davantage : métabolome

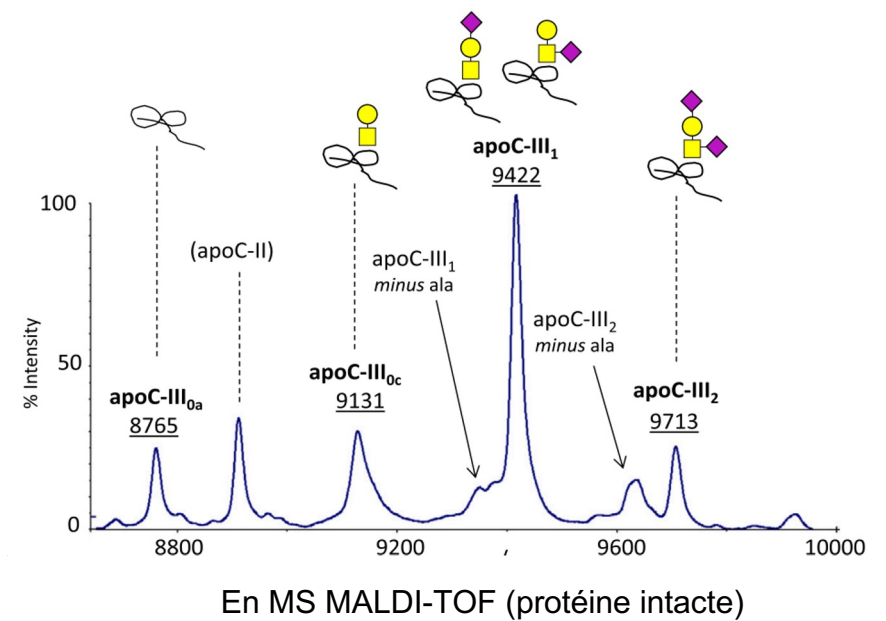
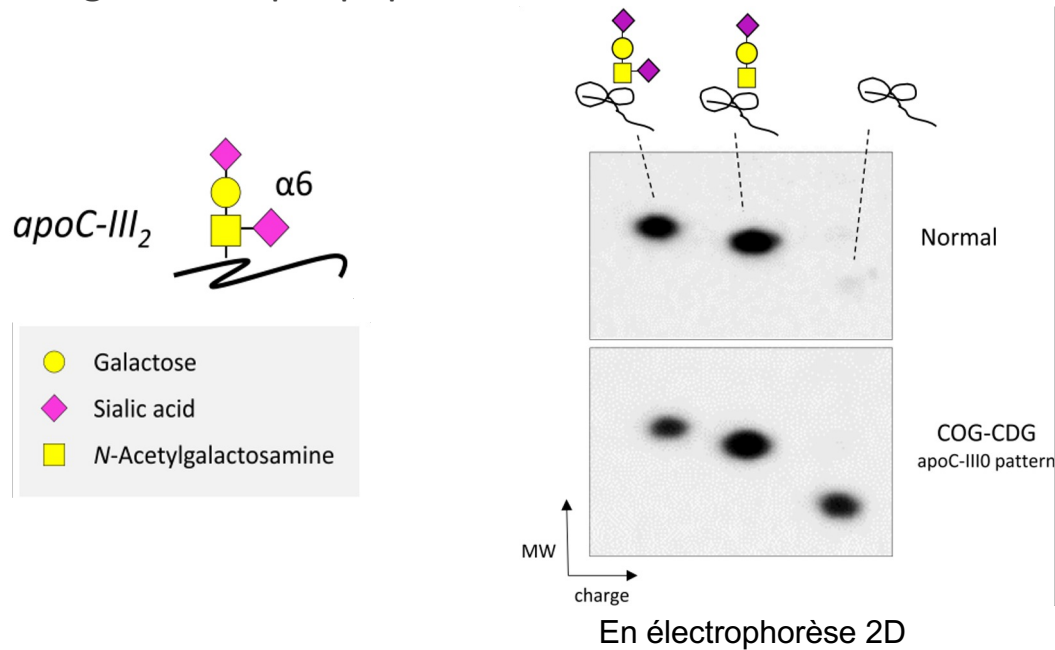


*“As a proof-of-concept study, we have recently analyzed the serum metabolome of PMM2-CDG patients (n=14) compared to controls (n=19) by liquid chromatography coupled to high resolution mass spectrometry (LC-HRMS). We observed that PMM2-CDG patients and control subjects could be spontaneously and efficiently discriminated by their metabolomic profiles. Preliminary data treatment showed that amino acid levels were impacted.”*



# Diagnostic biochimique

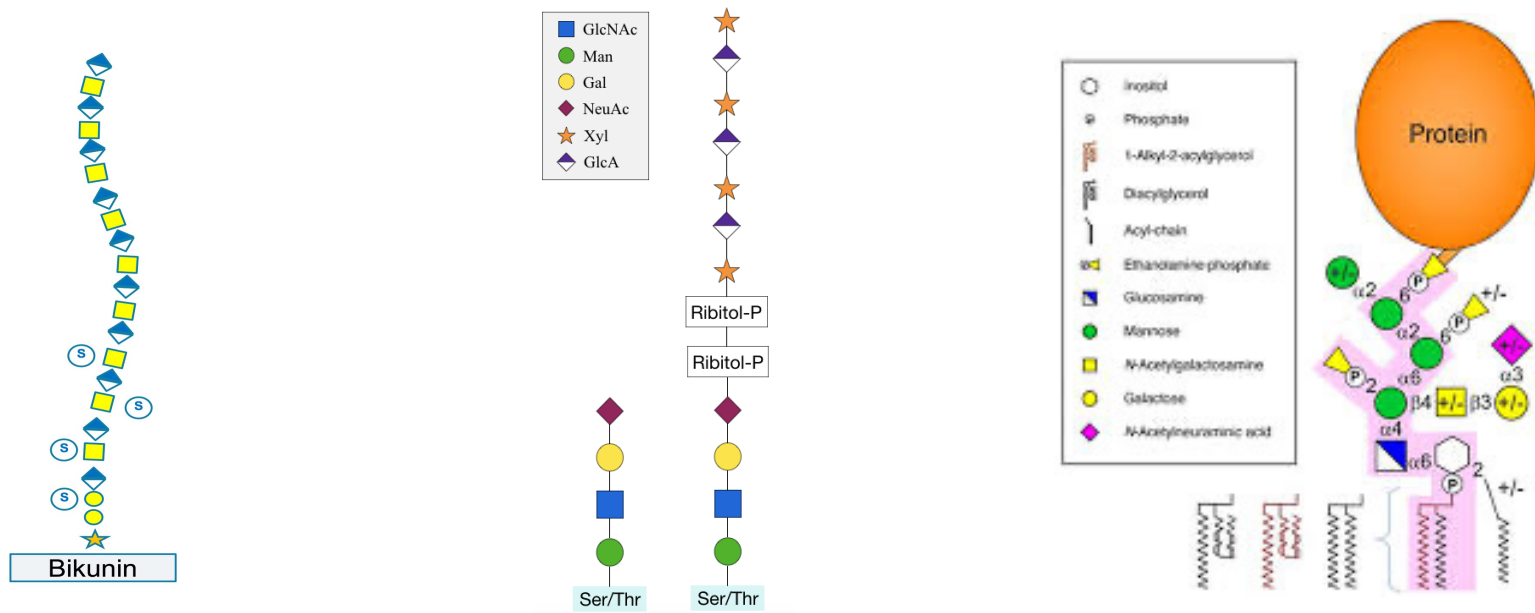
- En-dehors de la N-glycosylation : on peut également étudier la O-glycosylation de type mucine grâce à l'apolipoprotéine C-III



De Yen-Nicolaÿ S, et al. doi: 10.1002/prca.201400187.

# Diagnostic biochimique

- D'autres classes de glycanes restent à étudier plus précisément : glycosaminoglycanes, O-glycanes hors type mucine, ancrés GPI...



# Plan

---

1. Physiologie de la glycosylation chez l'Homme
2. Pathologies héréditaires de la glycosylation : CDG
3. Diagnostic biochimique (avec focus sur la spectrométrie de masse)
4. **Quelques éléments de diagnostic génétique**

## Place de la génétique

---

- Classiquement : on trouvait des anomalies de glycosylation, puis on séquençait un panel de gènes.
- Ou parfois un gène spécifique : ex d'*ATP6V0A2* dans le *cutis laxa*.
- Aujourd'hui, cheminement souvent inverse : les techniques exome/génome entier amènent à trouver des variants dans des gènes impliqués dans la glycosylation, conduisant à la réalisation d'analyses biochimiques.
- La biochimie confirme les résultats de séquençage en montrant la réalité de l'atteinte de la glycosylation & aide à caractériser les variants de signification indéterminée.

## En conclusion ...

---

- Glycosylation(s) : mécanique fine et complexe
- CDG : maladies rares, > 160 décrits
- Clinique : rarement caractéristique
- Biochimie : techniques traditionnelles permettent un dépistage rapide mais sont assez peu informatifs ; les techniques MS prennent de l'ampleur pour permettre un diagnostic de précision
- Peu d'approches thérapeutiques : peut-être des ouvertures *via* l'étude du métabolome chez les patients ?
- En bref : un domaine complexe où beaucoup reste à faire !
- Petit bonus : l'étude de la glycosylation n'intéresse pas que les spécialistes des CDG...

# Bibliographie

---

Biochemical analyses and pharmacological prospects in CDG:

Raynor A, Haouari W, Lebredonchel E, Foulquier F, Fenaille F, Bruneel A. Biochemical diagnosis of congenital disorders of glycosylation. *Adv Clin Chem.* 2024;120:1-43.

Raynor A, Lebredonchel É, Foulquier F, Fenaille F, Bruneel A. Diagnostic and Therapeutic Approaches in Congenital Disorders of Glycosylation. *Handb Exp Pharmacol.* 2025 Mar 22,

Clinical signs and genetic analyses in CDG:

Francisco R, Marques-da-Silva D, Brasil S, Pascoal C, Dos Reis Ferreira V, Morava E, Jaeken J. The challenge of CDG diagnosis. *Mol Genet Metab.* 2019 Jan;126(1):1-5.



<https://www.cdg-bichat.com/>

# Sorbitol

