

NOUVEAUX CDG - NOUVEAUX TRAITEMENTS

Aspects biochimiques et moléculaires

François Foulquier, Lille

Aspects cliniques et thérapeutiques

Pascale de Lonlay, Paris

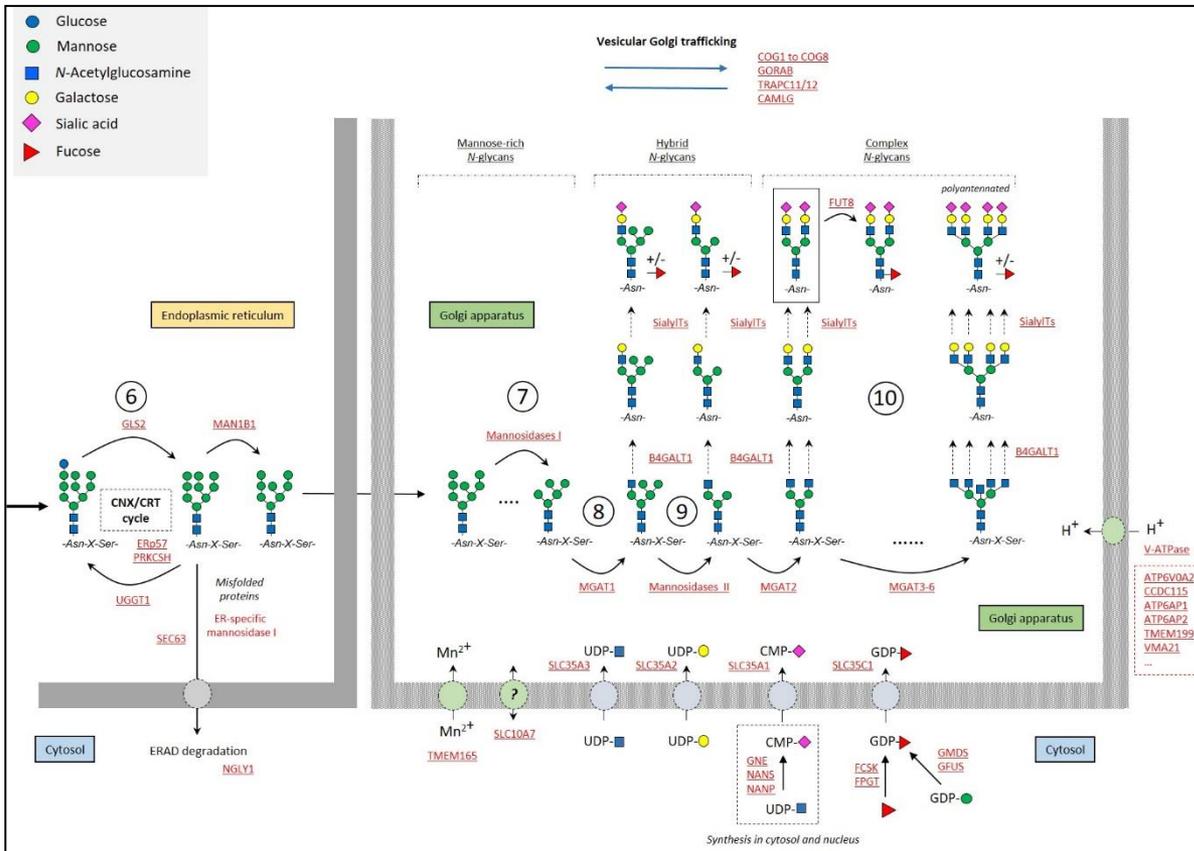
Equipe de Bichat

Equipe de Lyon

Cliniciens G2M/SFEIM - RCP



CDG et thérapeutiques Golgi (CDG-II)



Glucosidases et mannosidases (suppression sucres)

Glycosyltransférases (ajout sucres) dont galactosyltransférases sont Mn^{2+} dépendantes ; substrat Gal

Transporteurs Gal, Fucose, Mn^{2+}

Pompe à protons golgienne à l'origine acidification du trans-Golgi (V-ATPase ; plusieurs sous-unités) Mn^{2+} (si pbe pompe à protons, pas assez de protons, or Mn^{2+} utilise le gradient de protons ; Mn^{2+} possible ttt)

COG (trafic vésiculaire)

Biochemical diagnosis of CDG. Alexandre Raynor et al. – Advances in clinical chemistry - 2024



Présentations cliniques

Neurologie, foie, signes digestifs (entéropathie)...

CDG avec déficience dans la pompe à protons golgienne

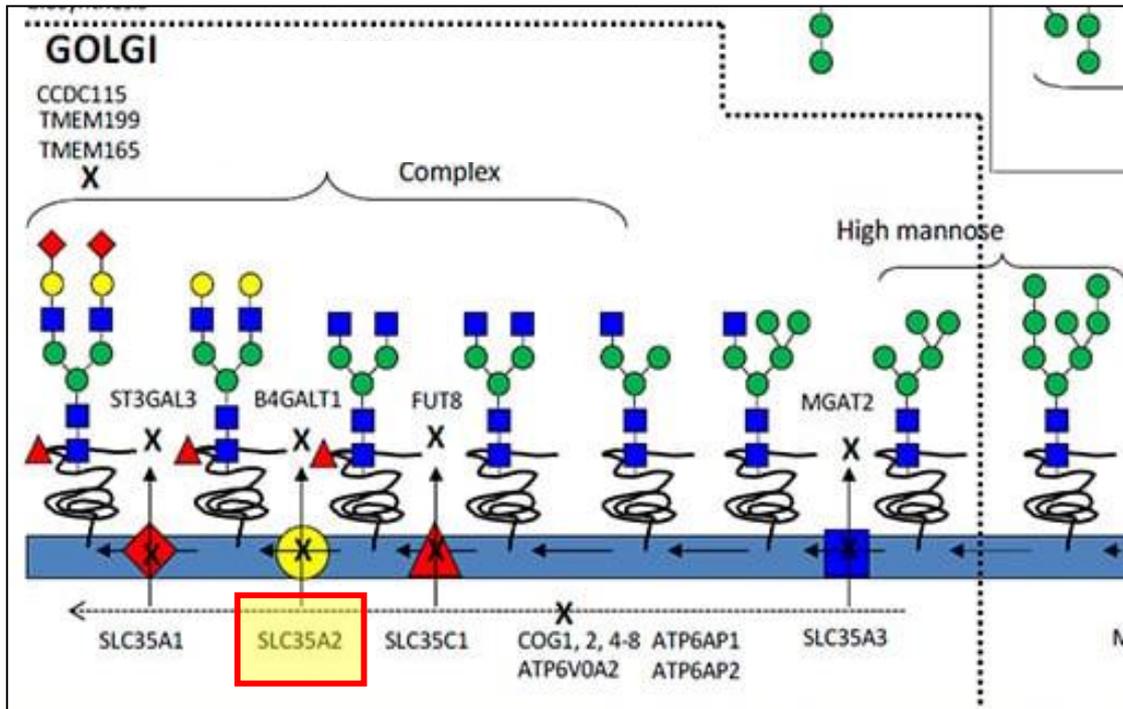
(CCDC115-CDG, ATP6AP1-CDG, ATP6AP2-CDG, TMEM199-CDG...)

on retrouve (quasi-)systématiquement :

- Hypercholestérolémie avec hyper-LDL
- PAL augmentées
- Céruléoplasmine circulante basse
- Cuivre circulant bas
- Stéatose hépatique
- Altérations du métabolisme du cuivre "*Wilson-like*"

CDG et thérapeutiques

Golgi (CDG-II)



SLC35A2

- Import de l'UDP-Galactose dans le Golgi
- Transporter lié à l'X
- Traitement par **Galactose**

Panorama on congenital disorders of glycosylation (CDG): from 1980 to 2020, Marine Houdou et François Foulquier



Encéphalopathie épileptique
Filles et garçons

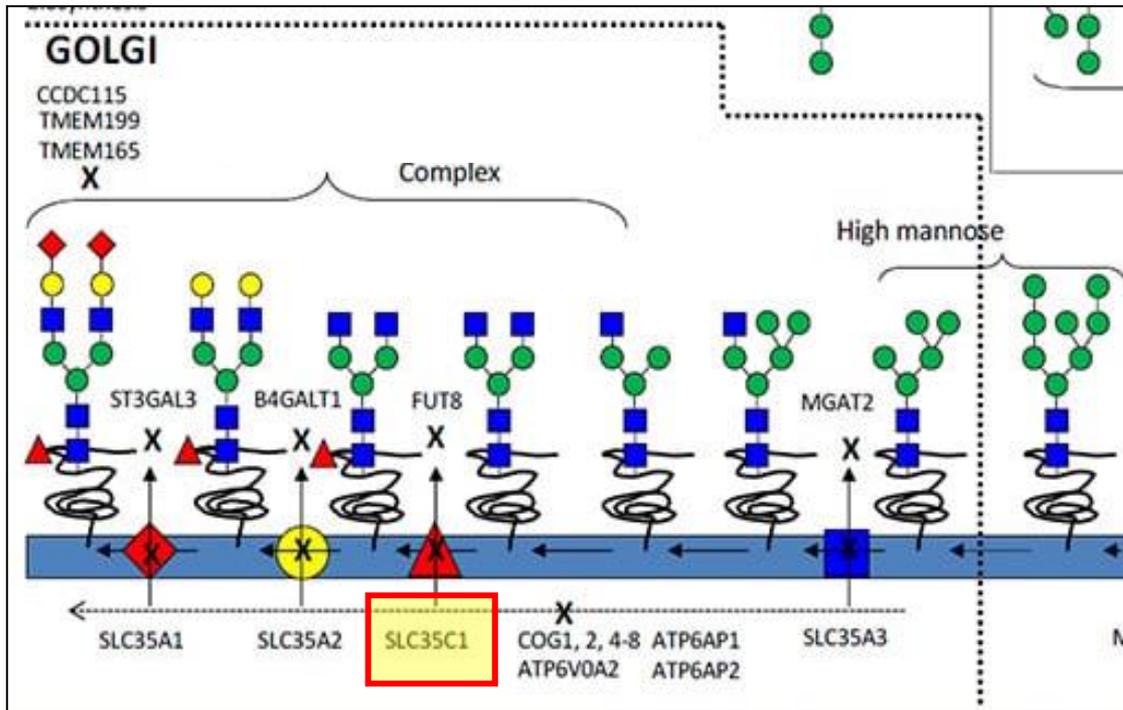
Le plus souvent pas d'anomalie de la *transferrin N-glycosylation*

Essai thérapeutique dans le SLC35A2-CDG :

- Peu de publications sur le traitement
- Dorre JIMD 2015 : Normalisation presque complète de la glycosylation de la transferrine
- Witters Genet Med 2020 : amélioration de
 - glycosylation
 - Nijmegen Pediatric CDG Rating Scale (NPCRS) score
 - croissance et développement, cinq patients ayant repris leur développement (contrôle postural, réaction aux stimuli, amélioration de la mastication et de la déglutition)
 - symptômes gastro-intestinaux et épilepsie
 - Mais un patient n'a pas montré d'amélioration clinique
- Dr Barth, Angers: diminution fréquence des crises, meilleur contact

CDG et thérapeutiques

Golgi



SLC35C1

→ Import de l'UDP-Fucose dans le Golgi
→ Traitement par **Fucose**

Panorama on congenital disorders of glycosylation (CDG): from 1980 to 2020, Marine Houdou et François Foulquier

Leukocyte adhesion deficiency type II (LAD II) = SLC35C1-CDG

Déficit immunitaire avec neutrophilie périphérique, infections récurrentes

Retard mental sévère, retard de croissance

Phénotype sanguin Bombay (défaut fucosylation surface GR)

Quelques formes moins graves



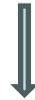
SLC35C1-CDG et fucose

- Deux patients atteints d'une forme modérée
 - amélioration de la parole et de l'atteinte cognitive
 - amélioration de l'expression du CD15 (fucosylé) et de la fucosylation des glycoprotéines sériques après 27 mois de supplémentation orale en fucose chez un patient
 - Tahata Am J Med Genet 2022; Hullen JIMD 2022
- Un patient
 - Disparition des infections cutanées chroniques
 - Amélioration du comportement et de la capacité d'attention
 - Cooper Clin Immunol 2020
- Réponse clinique, normalisation du nombre de neutrophiles et prévention des infections
 - Cependant, la supplémentation en fucose a induit une neutropénie auto-immune Hidalgo Blood 2003

Glycosyltransférases dont galactosyltransférases

- **L'ion manganèse Mn^{2+} est un cofacteur de nombreuses glycosyltransférases**
 - Association au site catalytique des enzymes permettant leur activation
- Les glycosyltransférases (GT) sont des enzymes au cœur de la glycosylation dans l'appareil de Golgi (ajout de sucres), protéines transmembranaires
- Les GT ont pour substrats donneurs les principaux **sucres activés** (nucléotide di-phosphate-sucre) et notamment l'**UDP-galactose**

Le manganèse permet d'activer la β -1,4 galactosyltransférase, qui utilise le galactose pour glycosyler les protéines



Anomalies des transporteurs du Mn^{2+} :
→ Diminution de la concentration intra-golgienne de Mn^{2+}
→ **Hypogalactosylation majeure (CDG-II)**

Transporteurs du manganèse

- **SLC39A8** : transporteur de cations divalents situé à la membrane plasmique
 - **TMEM165** : acteur majeur de la régulation de l'homéostasie du Mn^{2+} en permettant son import dans l'appareil de Golgi
- Diminution de la concentration de Mn^{2+} dans lumière Golgi
- Hypogalactosylation massive
- CDG-II (N-glycosylation) et O-glycosylation (type mucine + GAG)

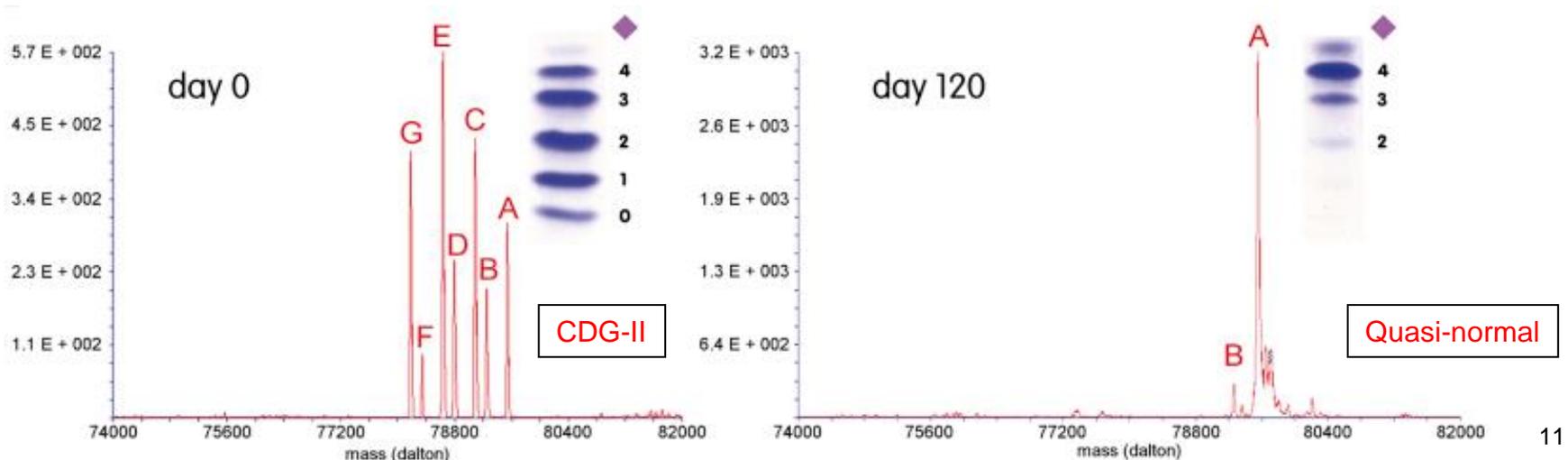
Traitement du SLC39A8-CDG

Variants *SLC39A8* altèrent la fonction d'enzymes dépendantes du manganèse, notamment la β -1,4-galactosyltransférase > l'hypogalactosylation entraîne un retard psychomoteur profond, **Leigh**, épilepsie, membres courts, surdité



Supplémentation orale en galactose (20 mg/kg/j), 2 patients / 2 équipes > normalisation complète de la glycosylation. Absence d'effets secondaires rapportés.

Supplémentation orale en Mn²⁺ (15 et 20 mg MnSO₄/kg/j), 2 patients > biologie normalisée, amélioration clinique notable (capacités motrices, audition...). Suivi : dosage du manganèse sang total, intra-érythrocytaire, urines, IRM biennale : absence de dépôts de manganèse. *Dr Park, contacté en mars 2024*



Un traitement pour le TMEM165-CDG ?

Essais thérapeutiques *in-vitro*

F. Foulquier

Etudes menées *in-vitro* sur des lignées de cellules HEK293 dans lesquelles le gène TMEM165 a été invalidé, et chez deux patients (Gal) et un patient (Gal + Mn²⁺)

La supplémentation orale en galactose chez 2 patients a amélioré les paramètres biochimiques et cliniques, y compris la **N-glycosylation** de la transferrine, l'hypogalactosylation des structures **N-glycanes** totales, l'hémostase et les fonctions endocriniennes

Morelle J Clin Endocrinol Metab. 2017

Manganese supplementation *in-vitro* et chez 1 patient

In vitro Mn²⁺ → correction complète **des N- et O-glycosylation ainsi que de la synthèse des glycosaminoglycanes (GAG)** dans les cellules déficientes en TMEM165

In vitro D-Gal n'améliore que la N-glycosylation, sans aucun effet sur les autres types de glycosylation liés au Golgi (O-glycosylation et GAG)

D'après ces résultats, F Foulquier et al recommande l'utilisation de Mn²⁺ dans les TMEM165-CDG

Z. Durin *Front Cell Dev Biol* 2022 (*in-vitro*)

Z. Durin *Translational Research* 2024 (1 patient)



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Translational Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/trsl

Efficacy of oral manganese and D-galactose therapy in a patient bearing a novel TMEM165 variant

Zoé Durin^{a,1}, Alexandre Raynor^{b,1}, François Fenaille^c, Sophie Cholet^c, Sandrine Vuillaumier-Barrot^{b,d}, Jean-Meidi Alili^e, Joël Poupon^f, Nouzha Djebrani Oussedik^f, Caroline Tuchmann-Durand^g, Jennifer Attali^h, Romain Touzéⁱ, Thierry Dupré^b, Elodie Lebretonchel^b, Marlyse Angah Akaffou^h, Dominique Legrand^h, Pascale de Lonlay^{e,i,j,2,***}, Arnaud Bruneel^{b,k,2,*}, François Foulquier^{h,2,*}

Lina

Parents cousins germains

RCIU, PN 3^{ème} p, TN, 10^{ème} p, PCN, 52^{ème} p

Naissance à terme. Bonne adaptation à vie extra-utérine

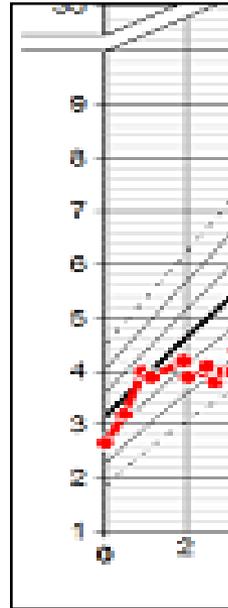
1 mois : HP pour **PNA**. Cassure **pondérale**

2 mois : **Choc hypovolémique** sur GEA

3 mois : HP pour persistance diarrhées sévères, stagnation pondérale, **dénutrition** sévère

Examen clinique:

- Dysmorphie faciale
- Nystagmus avec rétinopathie
- Pieds en varus équin
- Retard homogène des acquisitions, PC N
- Hépatomégalie



Poids

Examen biologique:

- **Cytolyse hépatique** (\nearrow ASAT)
- CPK \nearrow entre 1,5 et 3 x la normale
- **Troubles de l'hémostase** (\searrow FIX, \searrow ATIII)
- Albuminémie normale

Recherche de CDG

résultat douteux

puis anomalies majeures du profil de glycosylation **CDG-II**

Biopsie de peau à l'âge de 7 mois :

défaut de galactosylation majeure des N-glycoprotéines

évoquant anomalie de TMEM165

Mutation homozygote c.928G>C gène

TMEM165

Densité osseuse

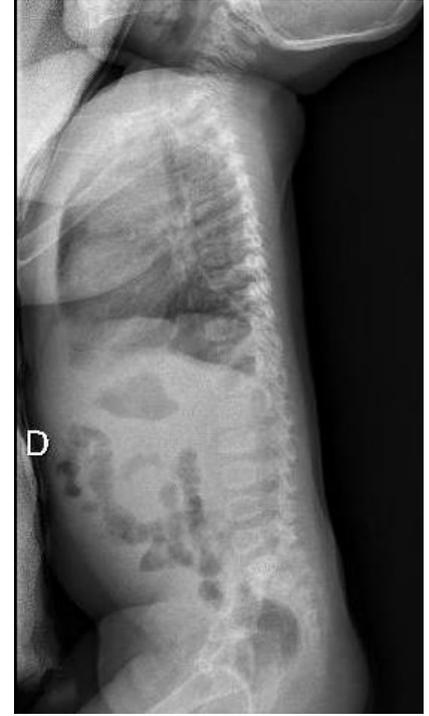
- À 15 mois : fracture du fémur gauche par chute de sa hauteur
- **Déminéralisation** importante : transparence de la trame osseuse
- **Ostéocondensation et tassement** vertébral
- Dosage phospho-calcique normal



**Mars
2022**



**Octobre
2022**



Traitement

Introduction en avril 2022 à un an

GALACTOSE

Augmentation progressive pour une **dose totale de 1,5 g/kg/j**

Introduction à 0,5 g/kg/j soit 4 g/j

MANGANESE sous forme de manganèse sulfate, forme la plus soluble

Introduction initiale à 0,25 mg/kg/j soit 2 mg/j > 10 mg/Kg/j (20 ?)

Depuis le mois d'oct 2022 :

GALACTOSE 1,5 g/kg/j et MANGANESE 10 mg/kg/j



Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

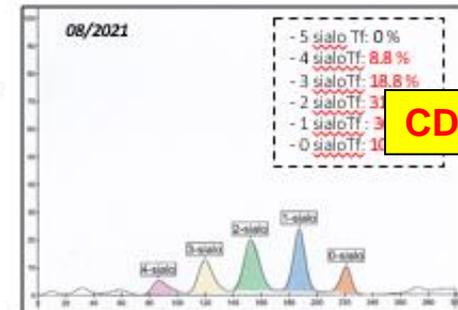
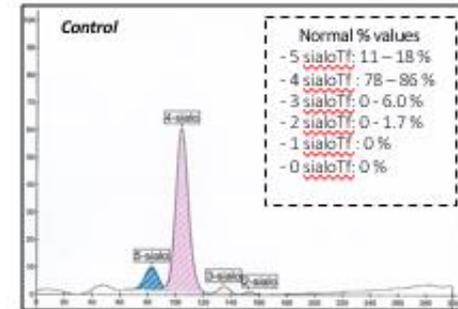
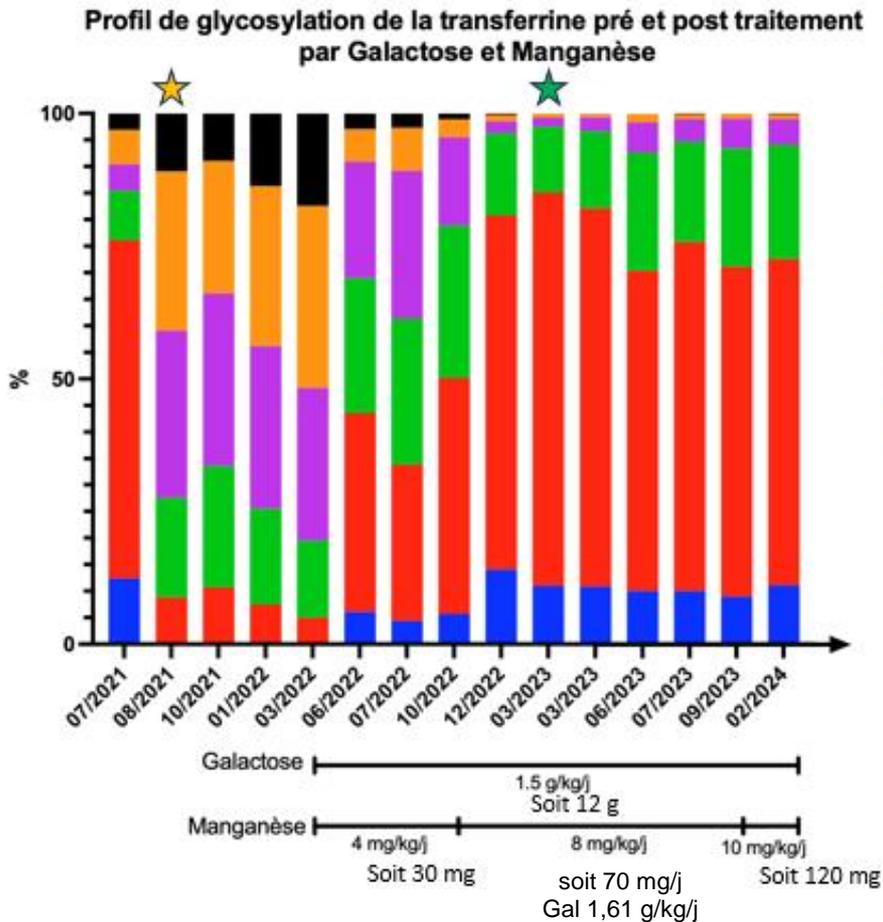
Translational Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/trsl

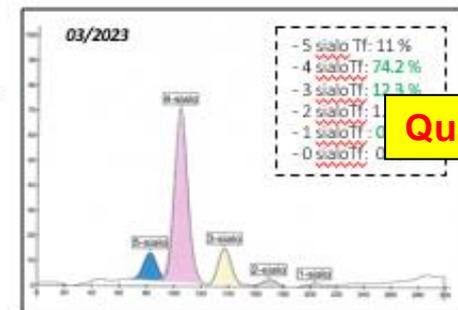
Efficacy of oral manganese and D-galactose therapy in a patient bearing a novel TMEM165 variant

Zoé Durin^{a,1}, Alexandre Raynor^{b,1}, François Fenaille^c, Sophie Cholet^c,
Sandrine Vuillaumier-Barrot^{b,d}, Jean-Meidi Alili^e, Joël Poupon^f, Nouzha Djebrani Oussedik^f,
Caroline Tuchmann-Durand^g, Jennifer Attali^h, Romain Touzéⁱ, Thierry Dupré^b,
Elodie Lebretonchel^b, Marlyse Angah Akaffou^b, Dominique Legrand^a,
Pascale de Lonlay^{e,j,2,***}, Arnaud Bruneel^{b,k,2,**}, François Foulquier^{a,2,*}

Profil de N-glycosylation de la transferrine



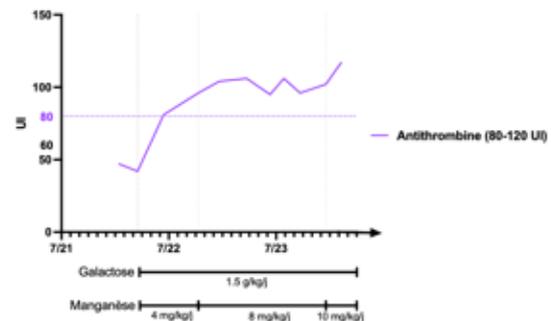
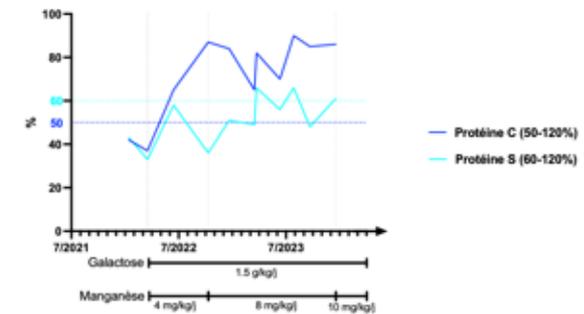
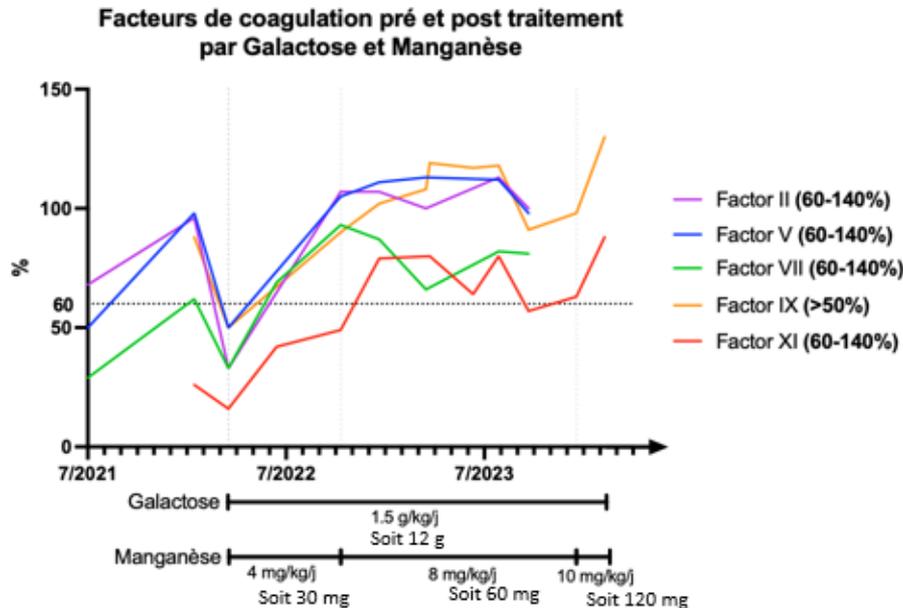
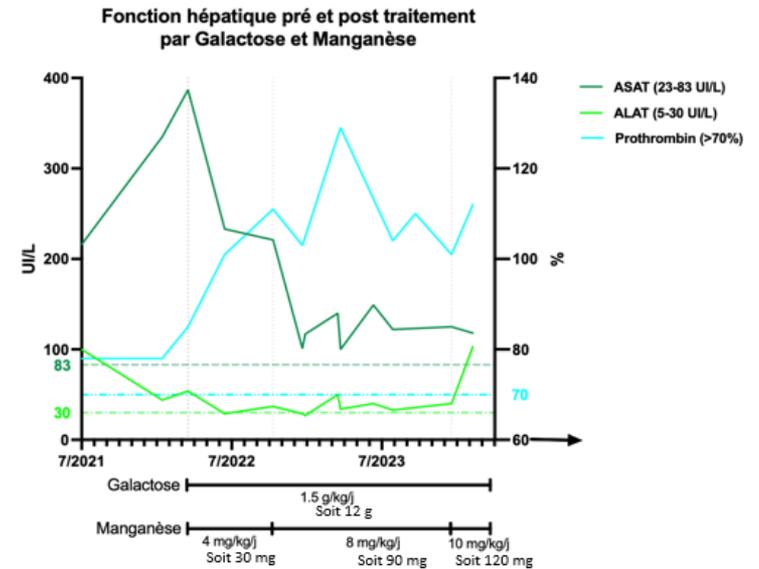
CDG-II



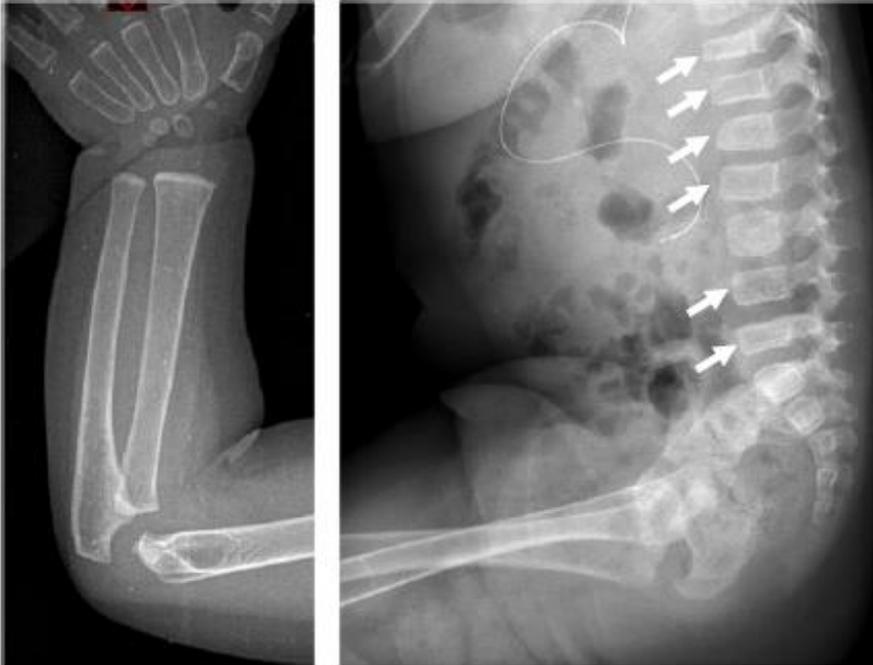
Quasi-normal

Evolution

- Arrêt des diarrhées avant le début des traitements grâce à l'introduction de NEOCATE. **Pas de récurrence** ensuite
- Régression de l'hépatomégalie



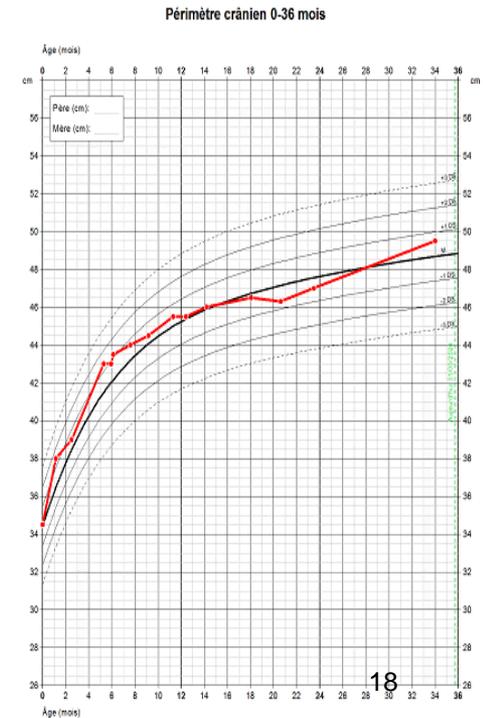
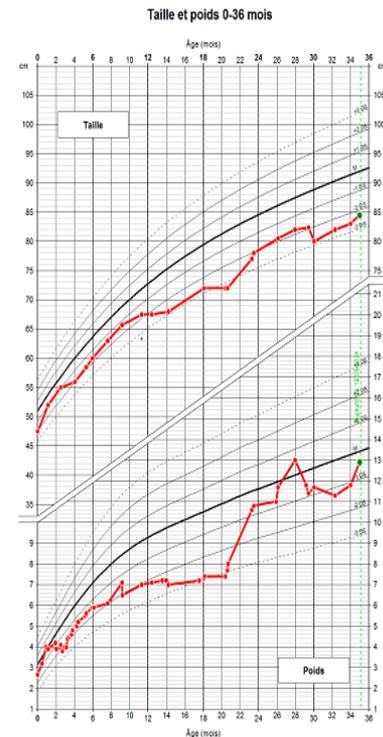
Densité osseuse et courbe staturo-pondérale



Septembre 2023

Après 18 mois de traitement :

- Persistance de la déminéralisation
- Tassement vertébral stable



Développement psychomoteur

Avant TTT, 11 (BLR-R) et 12 (Bayley-3) mois

Bayley: cognitif score 100 zone moyenne (12 mois), langage 77 z très faible, motricité 64 très faible

BLR-6: postural 68 z faible (7 ms), coordination 68 z faible (7 ms), langage 70.7 z faible (8 ms), sociabilité 75 z faible (7 ms)

6 mois après, 18 mois BLR-6 amélioration

BLR-6: postural 66 faible (12 ms), coordination 89 z moyenne (16 ms), langage 85 z moy (15 ms), sociabilité 94 z moy (17 ms)

12 mois après, 22 et 23 mois BLR-R et Bayley-3

BLR-6 stable: postural 51 z très faible (11 ms), coordination 69 z faible (15 ms), langage 81 z moy faible (18 ms), sociabilité 83 z moy faible (18 ms)

Bayley diminué: cognitif score 75 z faible (age dvt 15 mois), langage 68 zone faible, motricité 67 très faible

25 mois de ttt, mai 2024, 37 mois, Bayley-4

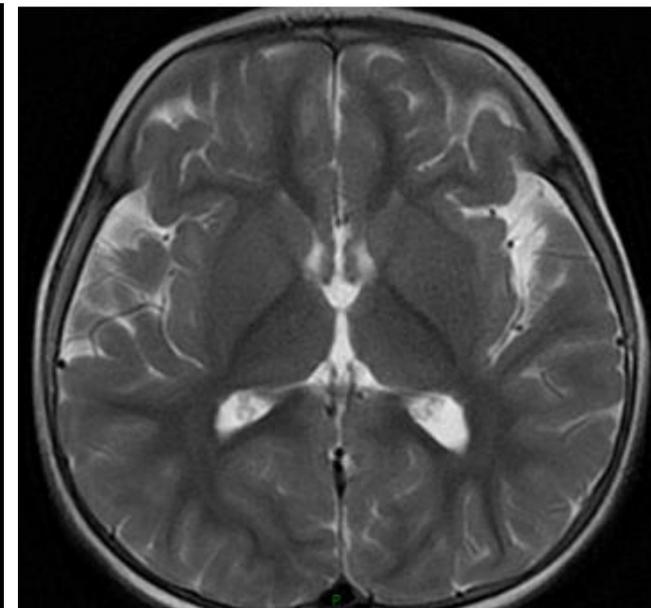
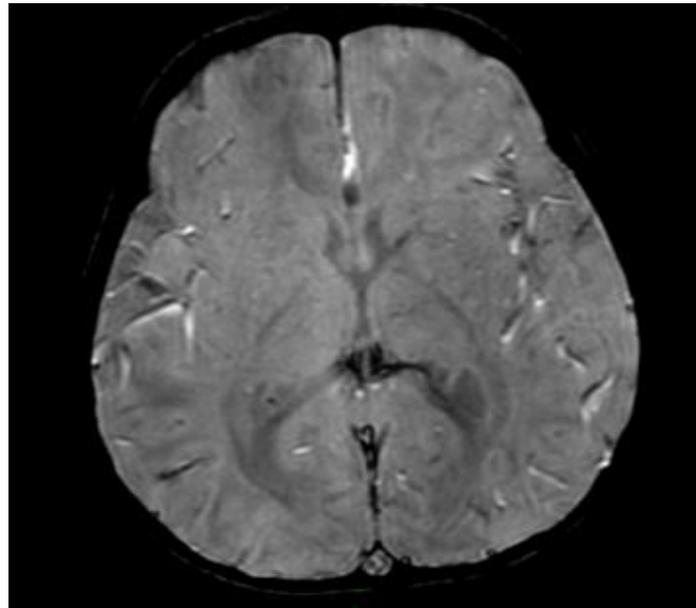
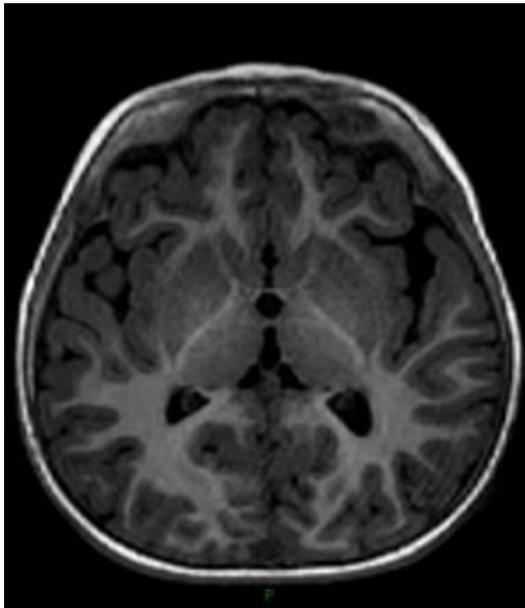
Bayley diminué: cognitif score 70 z faible (age dvt 27 mois), langage z faible, motricité z très faible

Retard global
Surtout moteur; cognitif: surtout langage

Assis 5.5 ms, attrape objets main à l'autre 8 ms, tenue debout 14 ms et mange avec ses mains

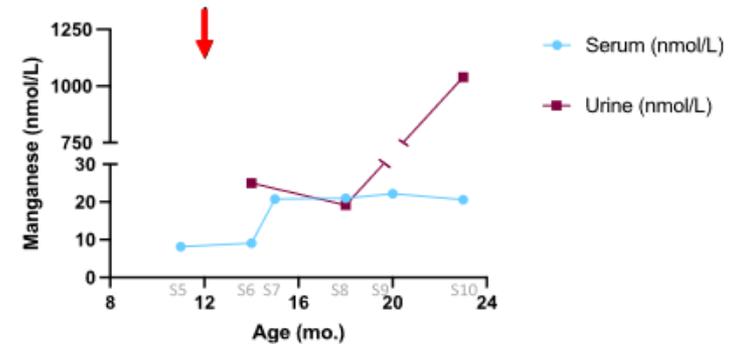
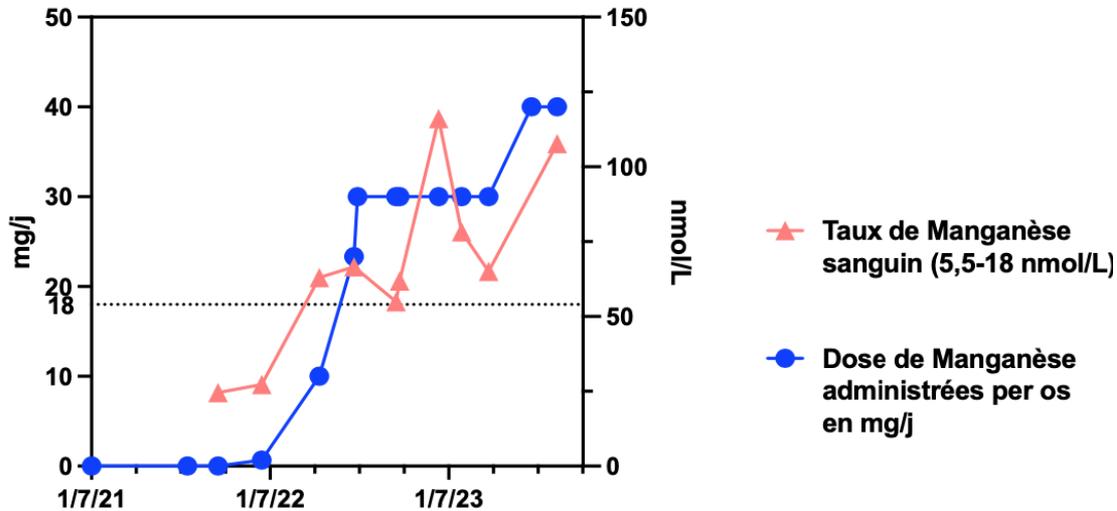
Mai 24: bon contact, dynamique
Très sociable, interaction
Qq mots

IRMc du 30/03/23 de Lina, pas d'accumulation Mn



Taux sanguin de manganèse chez Lina

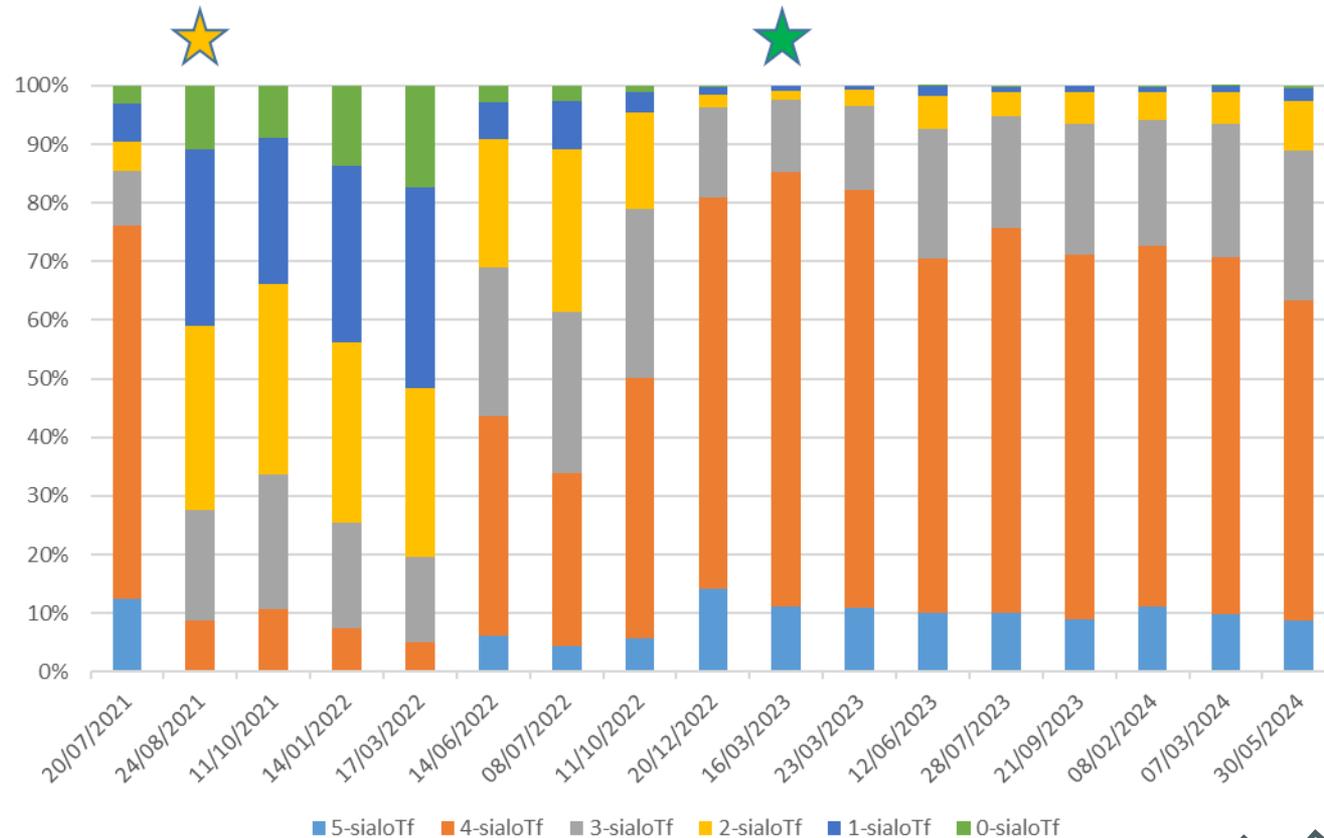
Taux de Manganèse sanguin en fonction de la dose administrée



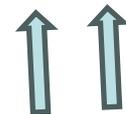
Préférer le dosage du manganèse intra-érythrocytaire

Dégradation en diminuant les doses

Lina - Évolution % fractions transferrine



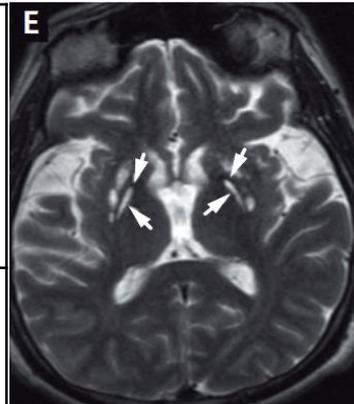
FXI 65%
AT 91%
PC 73%
PS 46%



120mg/j 90mg/j

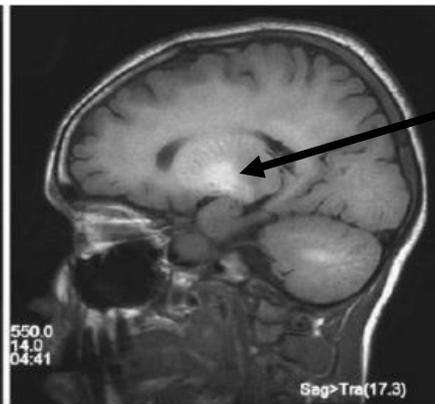
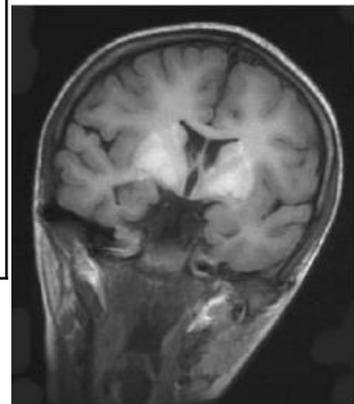
Toxicité de la supplémentation par manganèse : MANGANISME

<p>Chez l'adulte</p>	<p>Symptômes neuropsychiatriques aspécifiques initialement : troubles de la personnalité, irritabilité, troubles du sommeil</p> <p>Syndrome parkinsonien, chorée, dystonie, ataxie, myoclonies</p>
<p>Chez l'enfant</p>	<p>Troubles de l'attention, hyperactivité</p> <p>Comportements oppositionnels</p> <p>Altération mémoire, dextérité, cognition, tremblements (<i>Bouchard et al., 2011; Oulhote et al., 2014; Kahn 2011; Lucchini 2012; Hernández-Bonilla 2011</i>)</p> <p>Effets toxiques sur le neurodéveloppement fœtal (<i>Wood, R.J., 2009</i>)</p>



Surcharges en métaux :
Hypersignaux en T2*

Ci-contre exemple d'une **surcharge en fer** → Hypersignaux en T2* avec cavitations au niveau des **pallidums** (E) réalisant un pseudo-aspect en « œil de tigre » visible en T2 et T2*



Hypersignal T1
bipallidal
spécifique

Collège des enseignants de neurologie

hypersignal T2* notamment des ganglions de la base en cas de surcharge en métaux.
L'hypersignal T1 est lui spécifique du manganisme.

Manganisme ou toxicité par le manganèse

Mn : oligo-métal essentiel

Absorption intestinale liée au Fer et au Calcium

Demi-vie sang : 10 à 30 j

Apports journaliers entre 2 et 20 mg

Concentration normale

4 - 15 µg/L sang

5,32 - 14,03 ng/mg cerveau

Difficultés

1) Manganésémie (plasma) mal corrélée aux effets neurotoxiques

> Dosage du manganèse intra-érythrocytaire et urinaire

2) Variation inter-individuelle dans le métabolisme du manganèse

Exogène	<ul style="list-style-type: none">• Eaux polluées• Pesticides• Alimentation, parentérale prolongée• Industrie• Drogues intra-veineuses
Endogène	Shunt porto-cave, hypertension portale
	Causes génétiques

L'OMS limite à 500 µg/L la concentration de Mn dans l'eau

Toxicité du manganèse sur le cerveau

Diminution de la libération de dopamine

Altération de la neurotransmission du glutamate et du GABA entre neurones et astrocytes

- par diminution de l'activité de la glutamine synthétase

Inflammation (IL-6, TNF α , IL-1B)

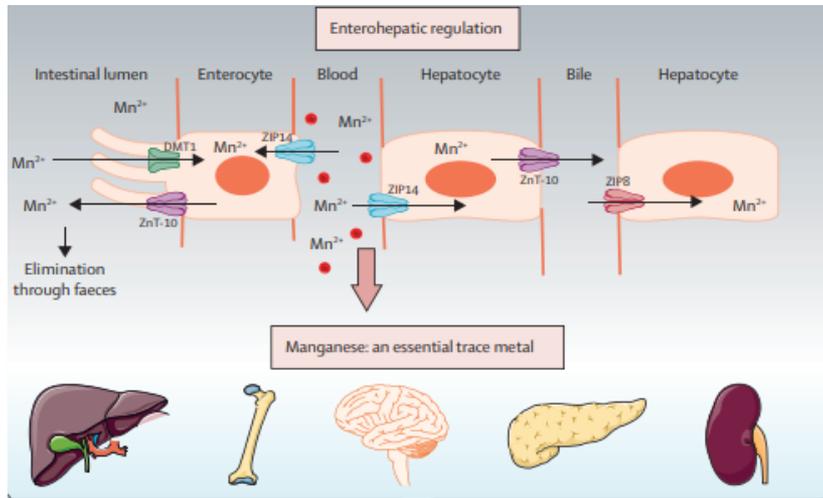
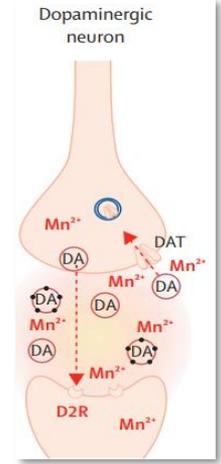
- par les cellules microgliales et activation voie NF-kB par les astrocytes

Altération du système protéasome

- avec accumulation et agrégation anormale de protéine comme l' α -synucléine

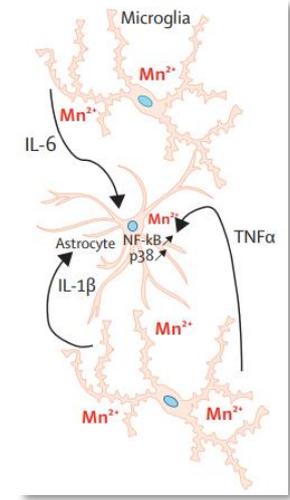
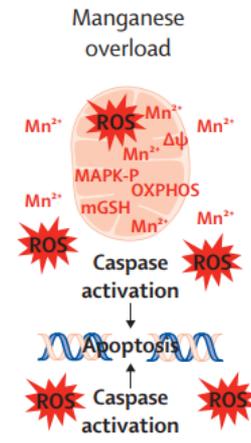
Production de ROS puis activation de caspases

- (pro-apoptotique) et dégénérescence mitochondriale
- Perte neuronale dans le pallidum, locus niger, striatum



Manganese: an essential trace metal

<p>Synthesis and activation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Proteins • Enzymes: oxidoreductases, hydrolases, lyases, lygases, isomerases, transferases • Vitamin B and C 	<p>Normal brain function</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glutamine synthetase activity • Dopaminergic system • Arginases 1 and 2 • Serine-threonine protein kinase ATM 	<p>Oxidative stress modulator</p> <ul style="list-style-type: none"> • MnSOD in mitochondria, clearance of reactive oxygen species 	<p>Mn metalloenzymes</p> <ul style="list-style-type: none"> • MnSOD, arginases, phosphoenolpyruvate decarboxylase
---	--	--	---



Conclusion TMEM-165

- **Correction par le Mn de tous les défauts de glycosylation** (N-glycosylation, O-glycosylation, GAG) dans le TMEM165-CDG
- Amélioration des paramètres biologiques (hépatiques et hémostase) mais persistance du retard psychomoteur voire détérioration
- 70 mg/j semblait faire autant que 90 ou 120 mg/j puis récente aggravation biologique
- Quelle dose de Mn ?
 - 20 mg/Kg/j ?
 - Risque manganisme ? : tropisme pour noyaux gris centraux. Syndrome Parkinsonien. Diminution des capacités cognitives, comportementales et des fonctions motrices chez l'enfant

Autres CDG du Golgi ?

Glycosyltransférases dont galactosyltransférases

- Les glycosyltransférases (GT) sont des enzymes au cœur de la glycosylation dans l'appareil de Golgi (ajout de sucres), protéines transmembranaires
- **L'ion manganèse est un cofacteur de nombreuses glycosyltransférases**
 - Association au site catalytique des enzymes permettant leur activation
 - Le manganèse permet d'activer la β 1,4 – galactosyltransférase qui utilise le galactose pour glycosyler les protéines
- **Les GT ont pour substrats donneurs** les principaux nucléotide sucre diphosphate et notamment l'**UDP-galactose**
- **Traitement par galactose et/ou Mn ?**
Pour les déficits partiels ?

CDG avec déficience de la pompe à protons et CDG avec déficience du trafic golgien

Nous pouvons espérer un effet du manganèse sur les CDG suivants : enzymes Golgi (CDG-II) déficits partiels – ttes ces enzymes sont Mn-dépdtes

CDG avec déficience de la pompe à protons :

- ATP6V0A2-CDG
- CCDC115-CDG
- ATP6AP1-CDG
- ATP6AP2-CDG
- ATP6V1A-CDG
- ATP6V1F-CDG
- TMEM199-CDG

CDG avec déficience du trafic vésiculaire golgien

- COG-CDG (COG1 à COG8) ?

Manganèse / galactose

ATP6 V0A2

(sous-unité V-ATPase Golgi)

- Mieux sur le plan kiné (moins hyperlaxes) à trois mois de traitement...
- Mais la maman signalait qu'à chaque changement de paliers ils étaient très hétéroagressifs durant trois jours...
Egalement noté par la maitresse.
- Dosage optimal jamais atteint, et la maman a stoppé sans prévenir, sous prétexte que ces enfants ne voulaient plus
- **Dr Guemann, Lille**

TMEM199

(pt accessoire pompe à protons V-ATPase Golgi)

- Hypercholestérolémie
- Stéatose hépatique
- Cytolyse hépatique
- Céruloplasmine basse
- PAL augmentées
- Gal 1 g/kg/j sans effet
- 1,5 g/kg/j en attente
- **Dr Busolin, Dr Hoebeke, Marseille**

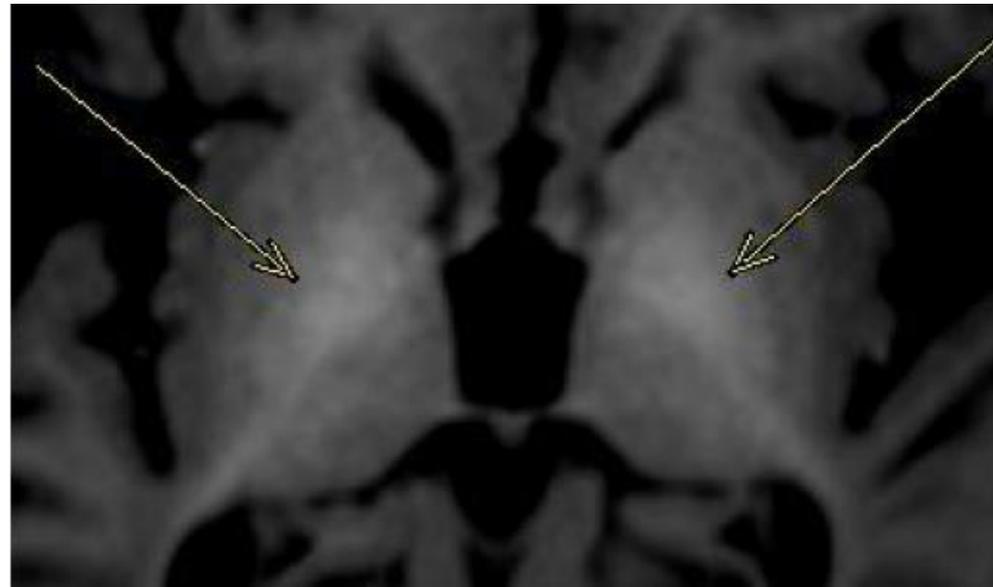
Lilas, née en 2021

- RCIU à terme (7ep)
- Retard psychomoteur, nystagmus, microcéphalie (-4DS), diminution des ROT
- Quelques particularités morphologiques dysmorphiques
- CPK modérément augmentées à 420 UI/l (N<171)
- Cytolyse hépatique sans IHC mais avec cholestase
- bilan thyroïdien est normal
- Séquençage d'exome : 2 variations hétérozygotes composites dans le gène COG7, responsable d'un CDG de type IIe p.(Glu548* et variation affectant le site donneur d'épissage de l'intron 4 NM_153603.3:c.604+5G>A)

Traitement par manganèse sulfate (10 mg/kg/j)

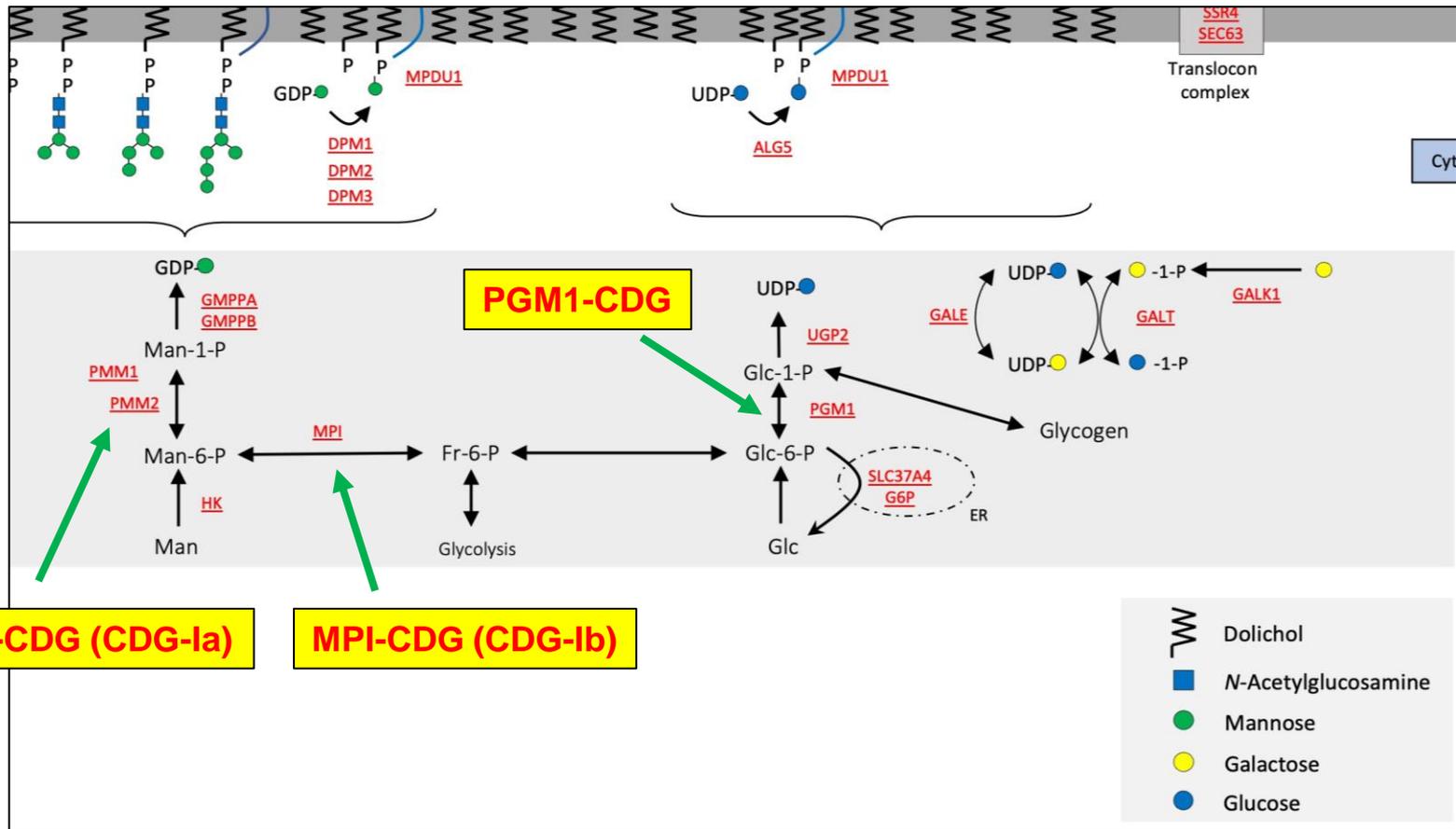
Inefficace

- Clinique
- Profil de glycosylation
- Biologie



CDG et thérapeutiques

Cytosol

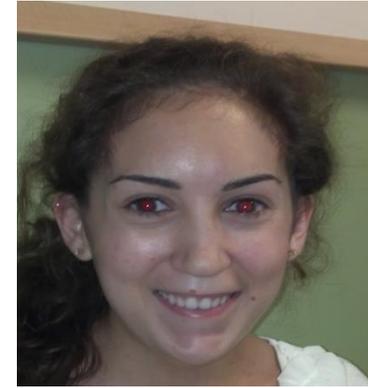


Biochemical diagnosis of CDG. Alexandre Raynor et al. – *Advances in clinical chemistry* - 2024

Phosphoglucomutase 1 deficiency (PGM1-CDG)

Vignette
clinique #3

Tableau
hétérogène



Malformations (fente palatine ou de la lèvre)

Endocrinologie: retard de croissance, hypoglycémie, HI, hypothyroïdie...

Atteinte hépatique

Atteinte musculaire (intolérance à l'effort, second souffle, faiblesse musculaire, rhabdomyolyse, hyperthermie maligne avec RM sévère après AG)

Atteinte cardiaque (cardiomyopathie)

Intelligence normale

PGM1-CDG: traitement par galactose

In vitro restoration du profil de glycosylation dans les fibroblastes supplémentés avec galactose

Galactose 0,5 à 1.5 g/kg/j (ou 2.5) en 3 à 6 prises, max 50 g/j

- **Aucun effet secondaire n'a été observé**
- **Amélioration biologique**
 - Glycosylation de la transferrine, fonction hépatique, AT, anomalies endocriniennes, épisodes d'hypoglycémie
- **Amélioration clinique**
 - Épisodes de rhabdomyolyse, hypogonadisme hypogonadotrope, symptômes musculaires
- **Mais la supplémentation en galactose n'a pas semblé résoudre tous les symptômes cliniques ou biochimiques**
 - ajout d'hydrates de carbone pour hypoglycémie
 - un patient a interrompu le tt (polyurie et absence d'amélioration clinique).
 - un patient : épisodes de rhabdomyolyse et de tachycardie, même avec des doses plus élevées, et pas d'amélioration de la fonction cardiaque chez 1/3 patients



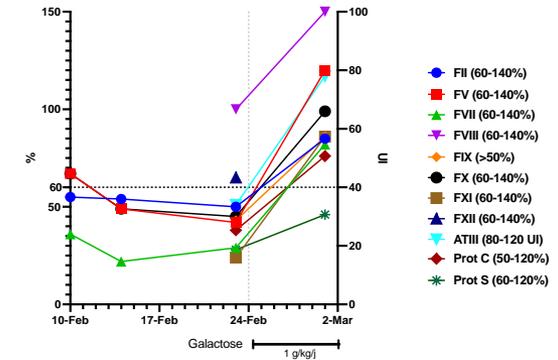
PGM1-CDG : cas cliniques

Enfant de 4,5 ans, Dr CM Bérat

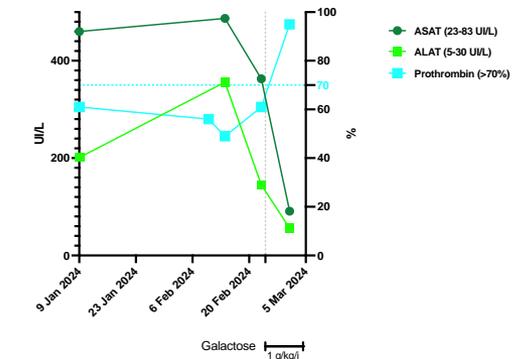
- Hypoglycémies, retard de croissance
- Rhabdomyolyse
- Cytolyse hépatique
- Anomalies vélopalatines

Traitement par 1 g/Kg
Bientôt 1,5 g/kg/j

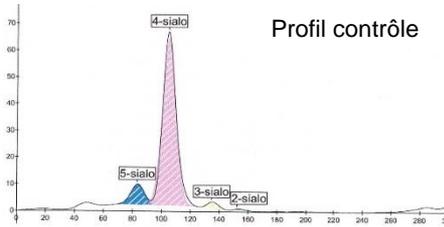
Facteurs de coagulation pré et post traitement par Galactose



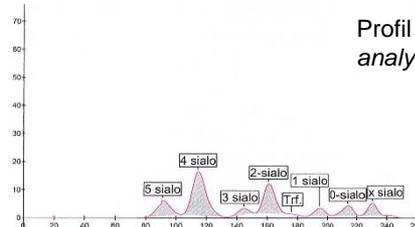
Fonction hépatique pré et post traitement par Galactose



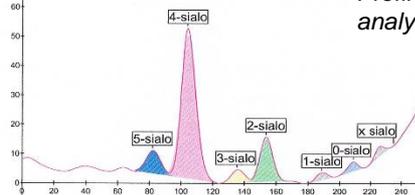
Profil contrôle



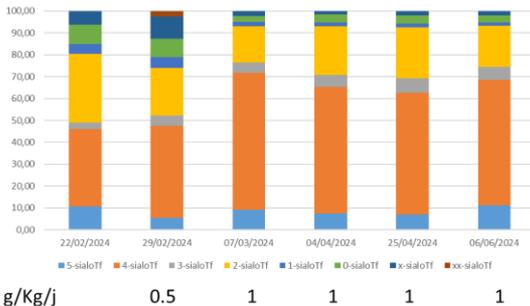
Profil avant galactose analysé le 22/02/24



Profil sous galactose (1 g/Kg) analysé le 07/03/24



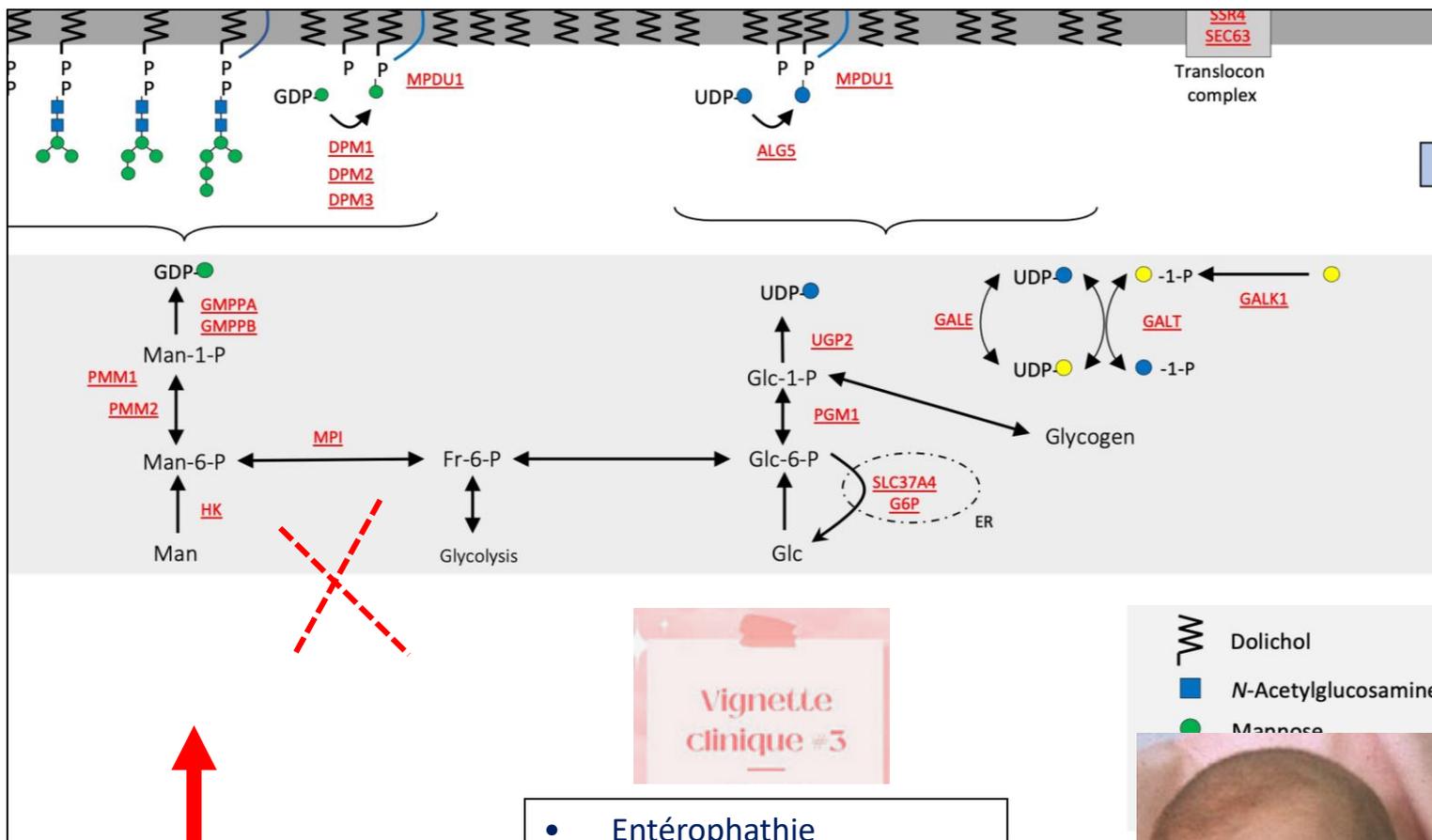
PGM1-CDG - Évolution % fractions transferrine



Patient de Saint-Etienne, Dr Claire Gay

- Syndrome de Pierre Robin, fente labiopalatine opérée
- Mycardiopathie dilatée à l'âge de 8 ans sur tableau d'IC, transplantation cardiaque (2015)
- Diagnostic CDG en 2021 ; ttt par tacrolimus, cellcept, CTC, rénitec
- Dérivation lombopéritonéale en 2018 (11 ans) pour HIC avec œdème papillaire sans effet du Diamox
- Actuellement prépare un CAP Vente en lycée pro ; puberté bien avancée, 48kg 152 cm
- D galactose 0,5g/kg car n'arrive pas en prendre plus (poids 48kg), quand prend son TTT, ATIII augmente de 50 à 78 %
- Fin mai 2024: la fonction cardiaque droite de son greffon se détériore (en plus de l'apparition d'un Wolff PW)

MPI-CDG (CDG1b) : traitement par mannose



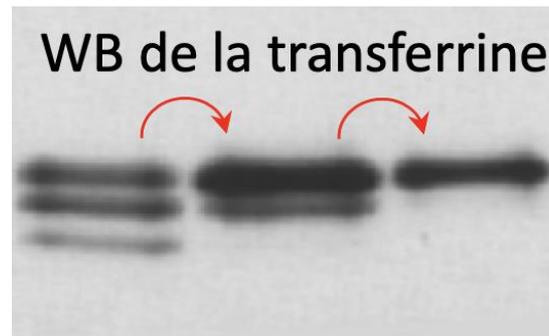
Mannose

- Entérophathie
- Cytolyse hépatique, IHC, stéatose, fibrose
- Hypoglycémie (HI)
- Tr. hémostase
- Pas d'att. neurologique



MPI-CDG (CDG1b) : traitement par mannose

- 0,17-0,2 g/Kg/prises, 3 à 6 fois par jour
- Efficace, excepté sur la fibrose hépatique (1 THC, Dr Karine Mention)
- Suivi
 - Hépatologue
 - Mesure mannose dans le sang
 - Concentrations : 100 - 200 $\mu\text{mol/l}$
 - Si conc. basses: récurrence diarrhées, douleurs abdo lors de fièvre
- A vie (compliance +++ , 1 décès embolie pulmonaire, Dr Claire Douillard)
- Thératogène ?

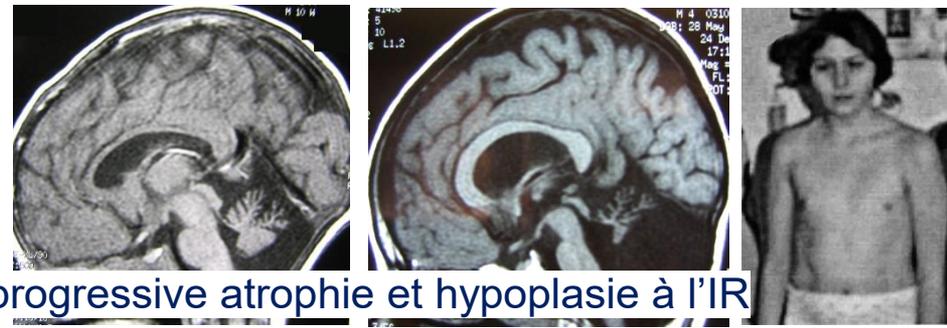


PMM2-CDG (Ia)

Deux présentations cliniques

Maladie neurologique fixée (>80 %)

hypoplasie cérébelleuse (hypotonie, strabisme), progressive atrophie et hypoplasie à l'IR
retard mental, plus rarement épilepsie, jovial
neuropathie périphérique, rétinopathie
dysplasie ovarienne > hypogonadisme chez les filles
thromboses (predisposition)



Formes viscérales (< 20 %)

Maladie neurologique

Péricardite, rarement cardiomyopathie

Cardiopathies conotruncales

Anomalies adipeuses, mamelons inversés

Déformations osseuses

Très rarement:

- Insuffisance hépatique (fibrose) très rare
- Anasarque, sd néphrotique à la naissance, tubulopathie proximale,
- Entéropathie, diarrhée, atrophie des villosités intestinales
- Pas de contact, surdité



CDG le plus fréquent ; variant R141H fréquent dans la population

On en rate: R14H homoZ léthal très tôt, cardiopathies malformatives, anasarques, F modérées, thrombose

PMM2-CDG et thérapeutiques

→ Mannose ne marche pas

→ **Essais thérapeutiques en cours :**

- Phase I : perfusion IV de **mannose 1P encapsulé** (USA, Espagne)
 - Ne passe pas la BHM
 - Amélioration clinique mais pas de l'hémostase (?)
- Phase I : **Acétazolamide** (DIAMOX) (Espagne, USA)
 - Amélioration clinique (hémostase ?)
 - Autres européens ne veulent pas le tenter
- Phase I : **Epalrestat** (USA)
 - Impossible à avoir en Europe
 - En France, PHRC déposé, en attente de réponse, pour 38 patients, Epalrestat vs Acétazolamide

Episodes aigus notamment après fièvre, trauma



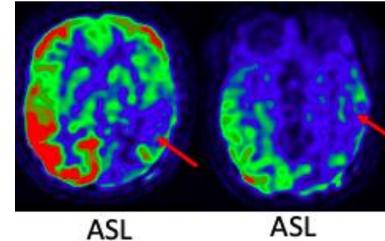
31 complications aigues chez 13 patients

22% de la cohorte étudiée (>50 patients)

Wicker et al 2024

Biologie

- Cytolyse hépatique
- Hypothyroïdie
- Déficit en cortisol
- Hypogonadisme
- **Diminution**
 - F coagulation (XI, IX)
 - F anti-coagulation (AT, PC, PS)
- Majorés par la fièvre



Thromboses cérébrale
Hémorragies cérébrales
Stroke-like episode (SLE)
“Stroke mimic”
Etat de mal convulsif

Thromboses/saignements périphériques

Comparaison hémostase de base et en aigu
> quelque-soit hémostase de base



V1 – May 2022

EMERGENCY CERTIFICATES - G2M NETWORK

Patient with CDG syndrome 1A (PMM2-CDG)
Priority patient: must not wait in A&E

Patient under treatment for CDG type _____ Usual haemostasis tests: AT III: %, Factor XI: %

Risk of thrombosis including cerebral / haemorrhage / stroke-like episodes / epilepsy

⇒ **IRM cérébrale** avec bonnes sequences dans les 6 premières heures, **Facteurs de la coagulation** (à comparer avec les taux de base, **EEG**)

Thrombosis (central or peripheral):

• **Anticoagulation** treatment

• Anti-Xa activity monitoring is essential due to potential deficiency of AT (obj. 0.5-1 UI/ml (if HBPM) or 0.3-0.7 (if HNF) 4 h after the 2nd or the 3rd SC injection in a child)

• **Administration of AT**

• If the anti-Xa target is difficult to obtain, to potentiate AC action
 • If the level of AT is less than 70%, or 20% or more lower than the basal level (target after perfusion: AT at the patient's baseline level; check 12-24 h after administration)

• **If there is a bleeding risk**

• FFP is not contraindicated if all haemostasis proteins are low

In case of haemorrhage or disseminated intravascular coagulation

- **Infusion of FFP** to correct the deficit in procoagulant proteins while maintaining a balance with anticoagulant proteins
- If the haemorrhagic manifestations are not controlled despite FFP, human prothrombin complex (PPSB) (prefer medicinal products containing protein C and protein S such as Confidex ® or Octaplex ®), after checking clotting factors
- We contraindicate use of isolated procoagulant factors such as plasmatic concentrate FXI or recombinant activated FVII because of the associated risk of thrombosis

In case of SLE, if coagulation proteins are 20% lower than the basal state or AT is < 70% and/or Factor XI < 40%

- **Infusion of FFP** to maintain the haemostatic balance between procoagulant and anticoagulant proteins
- Corticosteroids may be added in cases of oedema with disorder of consciousness

Prévention

- **Prevention of thrombosis in situations at risk**
- **In the case of planned surgery**
- **If hormone replacement therapy is needed (ovarian failure)**

DPM1-CDG (CDG-1e), ALG1-CDG (CDG-1k)

CDG-I (mbne réticulum endoplasmique)...

Croissance

CDG-I (enzymes impliquées dans mannosylation du glycane dans RE)

Mannose, pour augmenter substrat

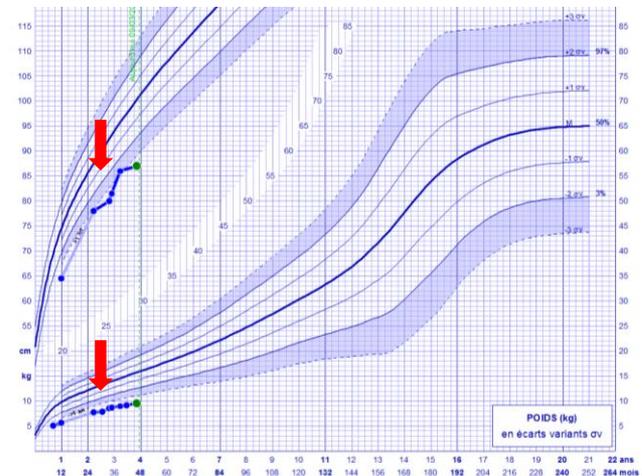
- **DPM1-CDG1**, 1 patient (CDG 1e, Naim)

Mannose à visée compassionnelle: bonne tolérance mais **pas d'effet**

- **ALG1-CDG**, autre P (Dr Sarret)

Mannose 0,2 g/Kg soit 4 g trois fois/jour, ne fait plus de crises, les parents le trouvent en bonne forme,

Vineland, EEG, **bilan sanguin fin aout 2024**



DPAGT1-CDG (ALG7-CDG, CDG Ij)

membrane réticulum endoplasmique

Enzyme qui catalyse la dernière étape dans le dolichol-linked oligosaccharide pathway pour la synthèse des glycoprotéines dans le RE

Traitement symptomatique de la myasthénie

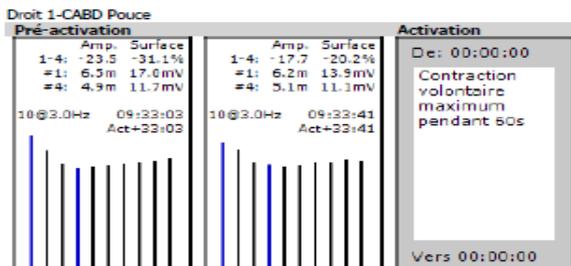
- 16 ans
- Hypotonie depuis la naissance, tenue assise à 1 an, marche à 4 ans RCIU puis retard croissance (-2DS poids/taille, -3DS PC)
- Scoliose évolutive opérée
- Convulsions généralisées
- IEM

SNR 3Hz: Décrément

Stimulation Nerveuse Répétitive

Muscle	Etape	Temps	Décrément Amp	Décrément Surf
			%	%
Droit 1-CABD Pouce	Run1	09:33:03	-23,5	-31,1
	Run2	09:33:41	-17,7	-20,2

Tracé en barres SNR



A l'examen:

Fatigabilité,

faiblesse musculaire des ceintures mais aussi distale

Fluctuations motrices avec cycles longs

Pieds creux, ROTs présents, Pas de sd pyramidal/extrapyramidal/cérébelleux

Strabisme divergent bilatéral, pas de ptosis

Test anticholinestérasiques

5/2019 MFM

D1 25,6

D2 77,8

D3 80,9

Total 57,6

PM<50m besoin aide pour sortir du FRM

12/2019 MFM

D1 46,1

D2 83,3

D3 80,3

Total 67,7

PM 80 m sort du FRM seule et marche avec aide

CDG traitables dans la littérature

reatable congenital disorders of glycosylation.

Therapeutic compound	CDG subtype
Mannose	MPI-CDG
Galactose	SLC35A2-CDG
	PGM1-CDG
	SLC39A8-CDG*
	TMEM165-CDG*
Fucose	SLC35C1-CDG
	FUT8-CDG
Manganese-(II)-sulfate	SLC39A8-CDG
Epalrestat	PMM2-CDG
Acetazolamide	PMM2-CDG
Sodium butyrate	PIGM-CDG

Treatment Options in Congenital Disorders of Glycosylation, J. H. Park and T. Marquardt et al., Frontiers in Genetics July 2021

Traitement chez nos patients

PMM2-CDG (CDG Ia)	Acetazolamide
PMM2-CDG (CDG Ia)	Epalrestat
FUT8-CDG SLC35C1-CDG	Fucose
PGM1-CDG (CDG It) SLC35A2-CDG SLC39A8-CDG TMEM165-CDG (CDG II) TMEM199-CDG (Marseille) COG4-CDG COG7-CDG (Dijon)	Galactose
SLC39A8-CDG TMEM165-CDG (CDG II) ATP6V0A2-CDG, autres (Lille, Necker, Lyon)	Manganèse
MPI-CDG (CDG Ib) DPM1-CDG (CDG Ie) ALG1-CDG	Mannose
ALG7-CDG ALG14-CDG	Mestinon
PIGM-CDG	Sodium butyrate
SLC39A8-CDG	Uridine

en bleu les cas traités avec RCP CDG, CPP

Galactose:

0,5g/kg/j en 4 prises puis 1g/kg/j en 4 prises puis 1,5g/kg/j en 4 prises (palier de 3 semaines) (Witters al 2020)

Dilution de la préparation dans de l'eau (L.C. Tegtmeyer Al)

Manganèse:

Mn S04 (sulfate) 2mg par jour puis 10mg par jour puis 10 mg/kg/jour en 4 prises (paliers de 3 semaines)

sachant que l'équipe allemande a proposé jusque 20/kg/jour (Park et al, 2018)

*Idéalement
essai in vitro
sur
Fibroblastes
Pour les plus
grands*

- **To all our patients and their families**

- **To all colleagues:**

- Dr Charles-Joris Roux
- Dr Louise Goujon
- Dr Yvan de Feraudy
- Dr Marie Hully
- Dr Anais Brassier
- Dr Claire-Marine Bérat
- Dr Nicole Chemaly
- Dr Arnaud Wiedemann
- Dr Lena Damaj,
- Dr Marie-Thérèse Abi-Warde
- Pr Dries Dobbelaere
- Pr Agathe Roubertie
- Dr Aline Cano
- Dr Alina Arion
- Dr Anna Kaminska
- Dr Sabrina Da Costa
- **Ttes nos équipes, Domitille de Mascureau et Sylvia Rose**

- **Dr Arnaud Bruneel**
- **Dr Sandrine Vuillaumier-Barrot**
- **Dr Thierry Dupré**
- **Dr François Fenaille (CEA Saclay)**
- **Dr Élodie Lebredonchel**
- **Dr Alexandre Raynor**
- **Dr David Cheillan**
- Pr Nathalie Boddaert
- Dr Tiffany Pascreau
- Pr Delphine Borgel
- Dr Manoelle Kossorotoff
- Dr Annie Harroche
- Pr P de Lonlay



- **Pr Foulquier**
- **Dr Zoé Durin**
- **Dr Claire-Marine Bérat**
- **Dr Barth**
- **Dr Fouilhoux**
- **Dr Sarret**
- **Dr Fauconnier-Fatus**
- **Dr Guemann**

