



Les anomalies congénitales de la glycosylation (CDG) : vers une approche thérapeutique personnalisée à travers la biologie cellulaire

Session FIFBCML : Génétique et médecine de précision

Vendredi 04 Octobre 2024

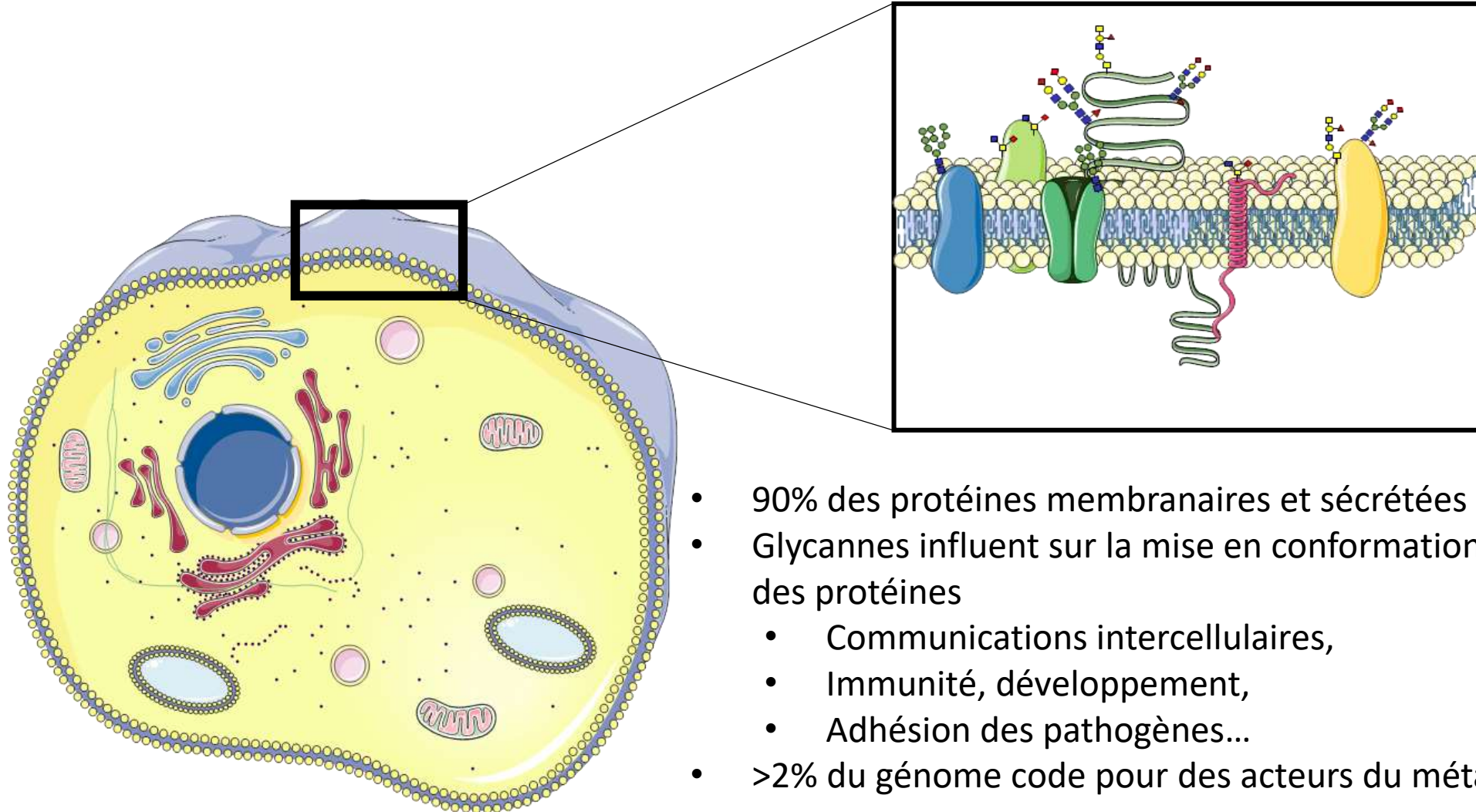
Elodie Lebredonchel

Praticien hospitalier en biologie médicale, PharmD, PhD

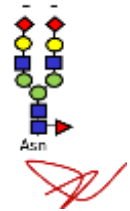
Laboratoire de Biochimie

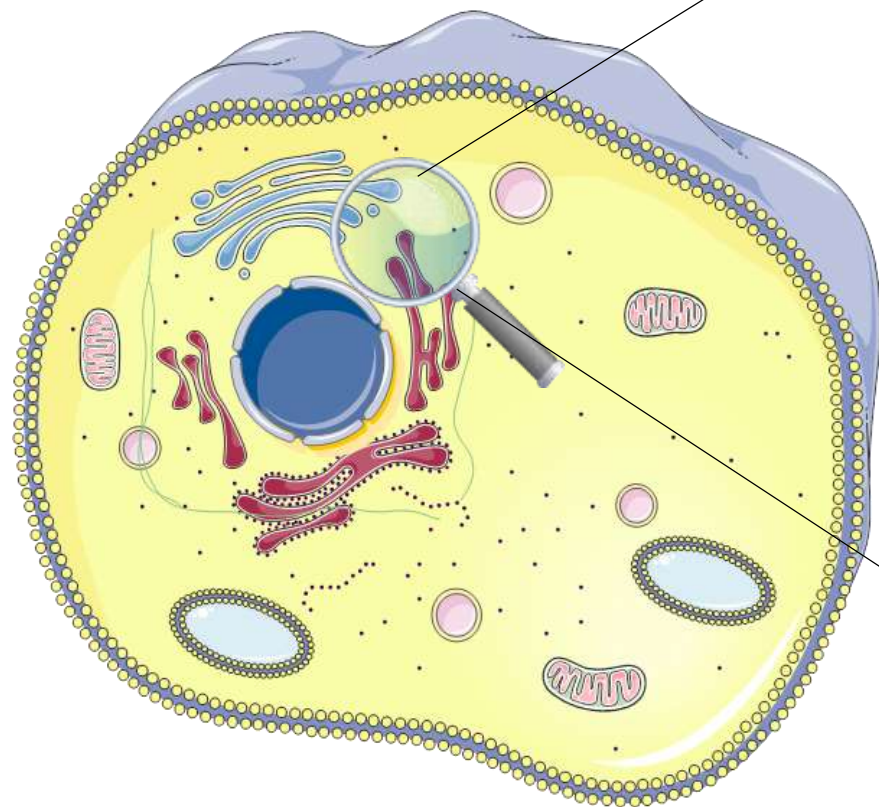
Hôpital Bichat Claude-Bernard, APHP, Paris, France

Importance de la glycosylation

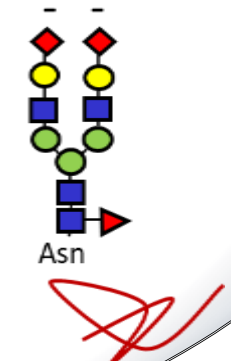
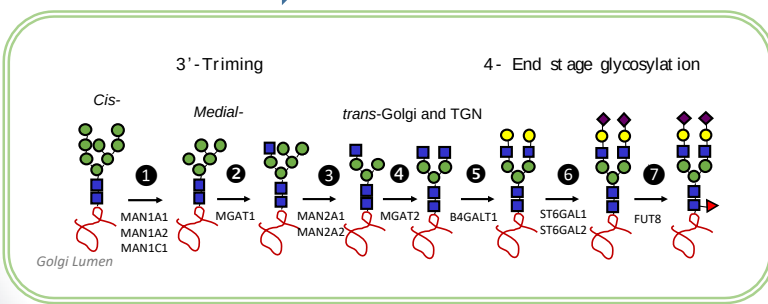
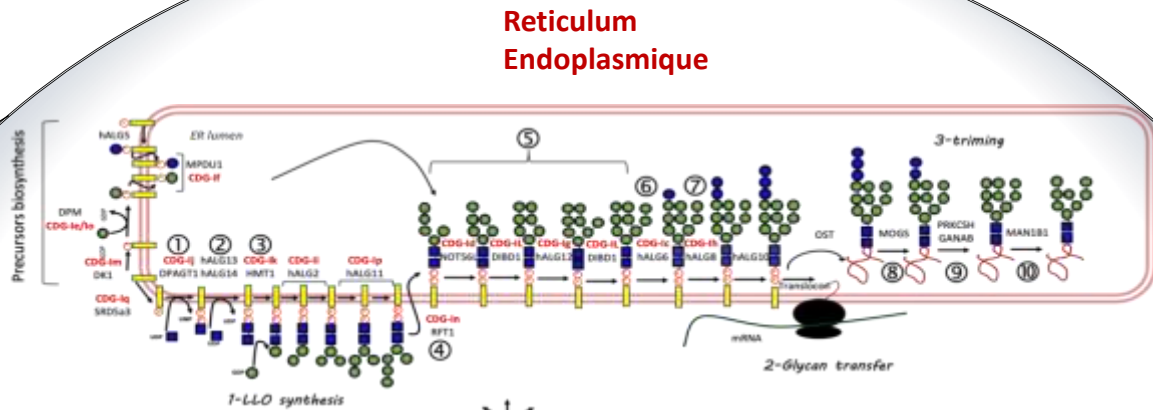


- 90% des protéines membranaires et sécrétées sont des glycoconjugués
- Glycannes influent sur la mise en conformation, la stabilité et la fonction des protéines
 - Communications intercellulaires,
 - Immunité, développement,
 - Adhésion des pathogènes...
- >2% du génome code pour des acteurs du métabolisme des glycoconjugués



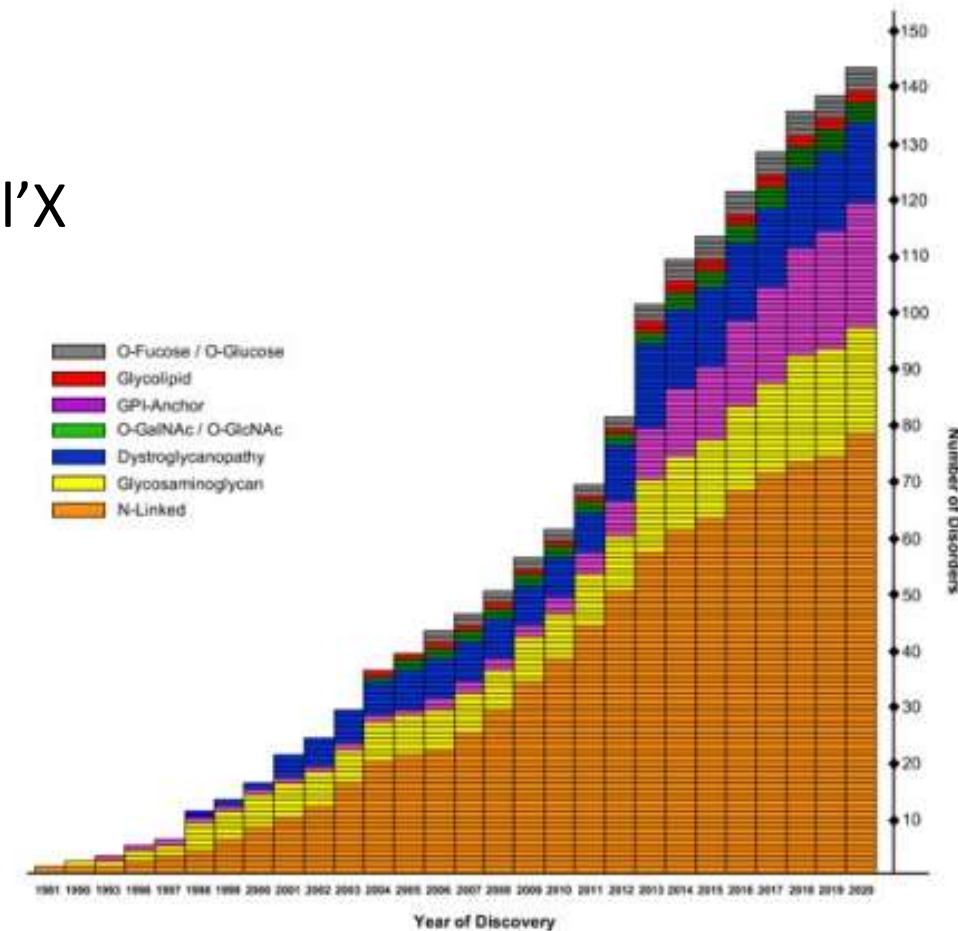


Golgi



Les CDG : Anomalies Congénitales de la Glycosylation

- Maladies rares (~1/20 000) d'origine génétique
- Découverts en Belgique par le Pr Jaeken en 1980
- Transmission autosomique récessive, rares cas liés à l'X
- > 160 différents CDG (*dos Reis Ferreira, 2022*)
- Affecte tous les types de glycosylation (protéines/lipides)
- Phénotype clinique variable
- Retard psychomoteur et du développement

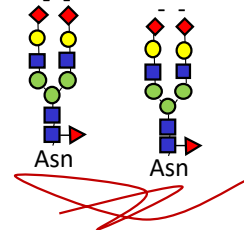
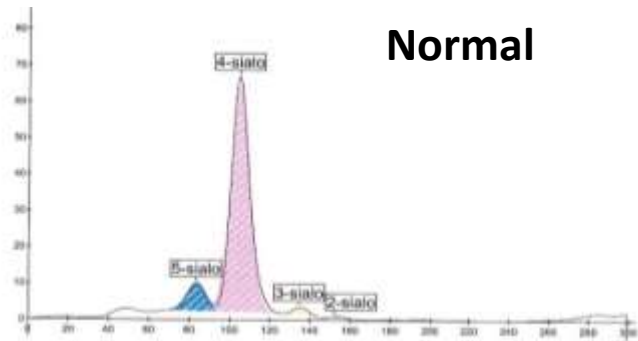


(Freeze, 2020)

- Dépistage par étude de la sialylation de la transferrine

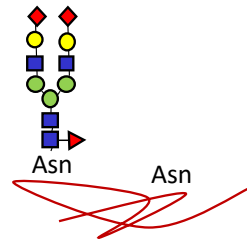
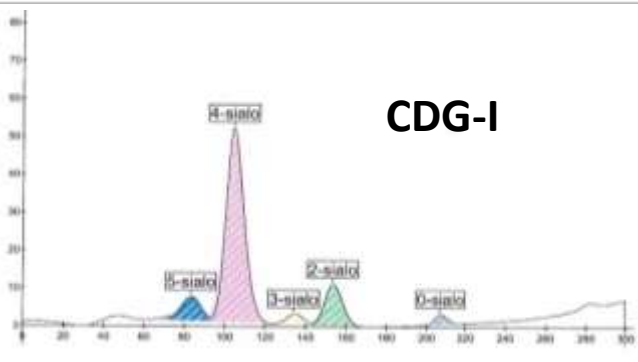
Diagnostic par étude de la sialylation de la transferrine

- À Bichat : par électrophorèse capillaire

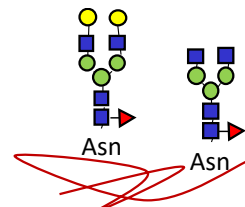
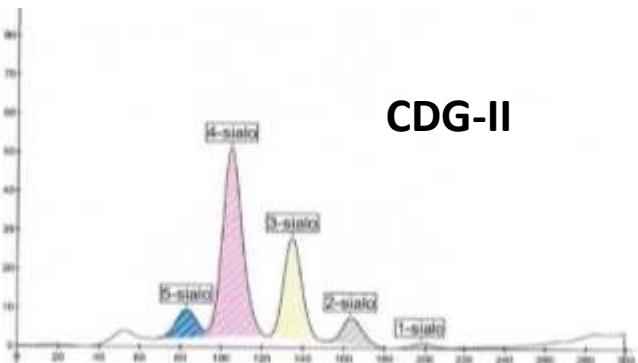


Profils anormaux si :

- Variants de la transferrine
- Galactosémie congénitale
- Fructosémie congénitale
- Imprégnation alcoolique chronique



→ Anomalie précèdent le transfert du glycanne (Réticulum)

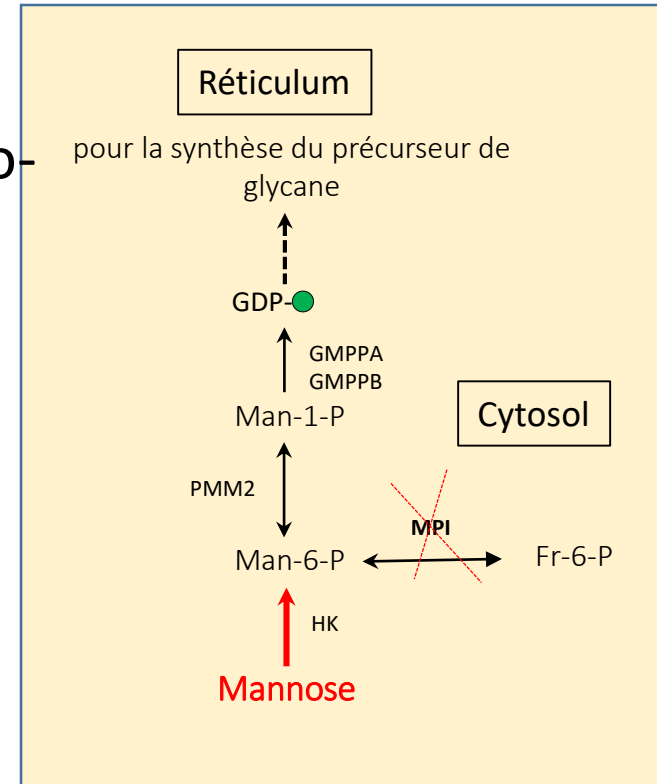


→ Anomalie d'élongation des chaines glycaniques (Réticulum, Golgi)

→ Sur plus de 160 sous-types de CDG, la grande majorité sont incurables

MPI-CDG et Mannose (1)

- Anciennement CDG-Ib
- Clinique différente des autres CDG : hypoglycémie, symptômes gastro-intestinaux et hépatiques, coagulopathie **SANS** signes neurologiques
- Conversion du Fructose-6-phosphate en Mannose-6-Phosphate
- Traitement : D-mannose oral contourne cette voie enzymatique
- Chez l'adulte 12-20g/j, bien absorbé, demi-vie de 4h.
- 12 patients suivis en France (*Girard, 2020*)
- Effets indésirables : troubles digestifs
- Observance +++



MPI-CDG et Mannose (2)

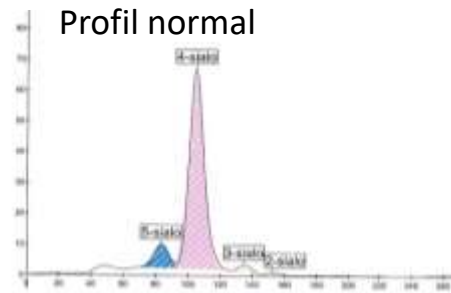
CASE REPORT



Variation of the serum N-glycosylation during the pregnancy of a MPI-CDG patient

Elodie Lebredonchel^{1,2} | Sandrine Duvet¹ | Claire Douillard³ |
François Foulquier¹ | André Klein^{1,2}

- Patiente de Lille
- Arrêt du mannose pendant la grossesse
- Légère amélioration du profil de glycosylation

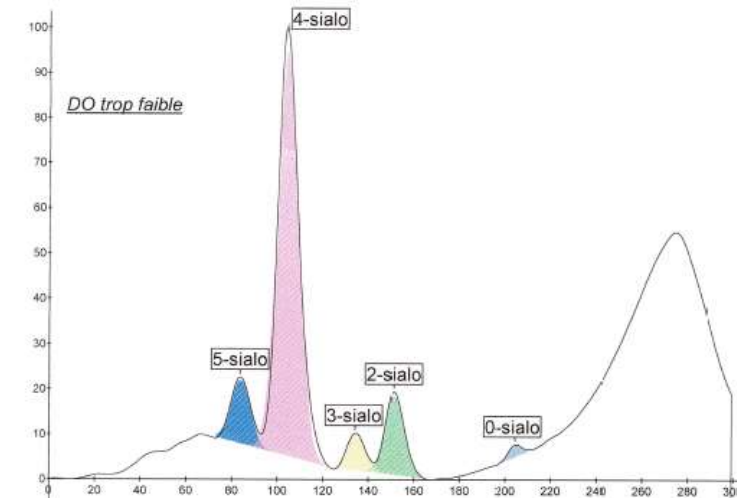
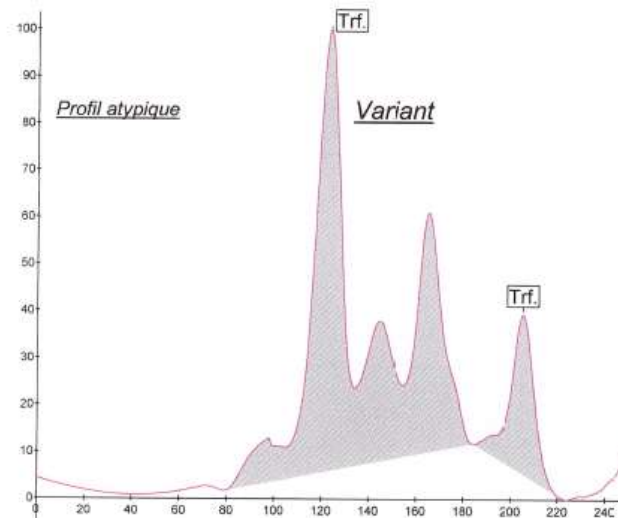


- Patiente de Paris, pb d'observance
- Reprise du mannose à faible dose
- Profil nettement amélioré après 1 mois

27/07/2024

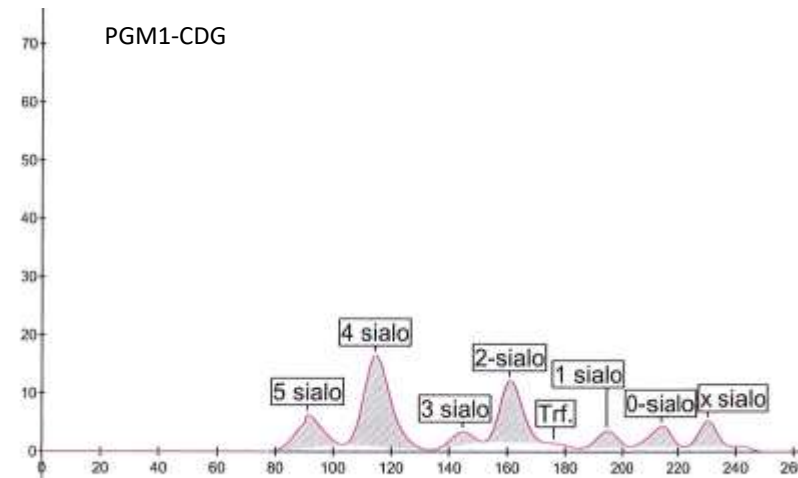
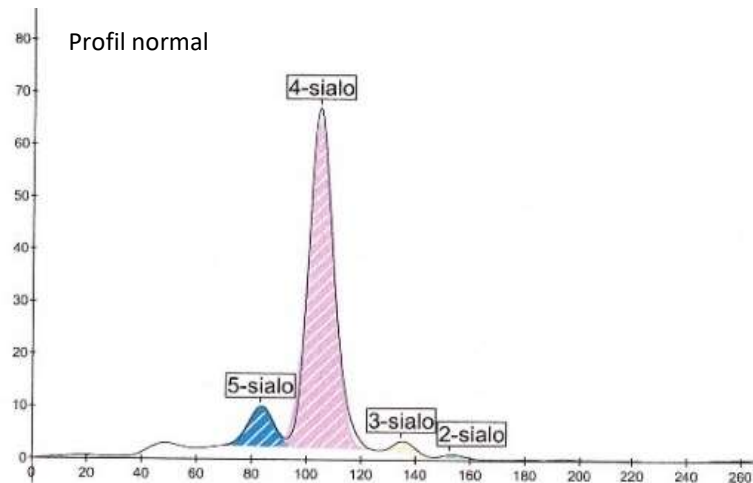
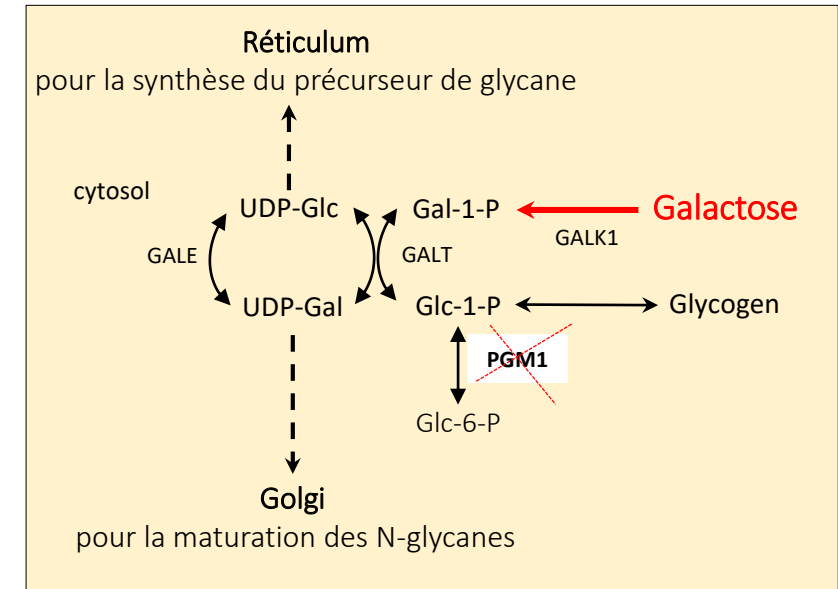


25/08/2024



PGM1-CDG et Galactose (1)

- Phosphoglucomutase 1 : conversion cytosolique de Glc-6P to Glc-1P
- Profil de sialylation de la transferrine entre un CDG I et CDG II
- ~100 patients décrits
- Certains patients ne présentent qu'une faiblesse musculaire
- D'autres, une atteinte multiviscérale : anomalies hépatiques, rhabdomyolyse, hypoglycémies, malformations congénitales, coagulopathie...
- Traitement : supplémentation orale en galactose apporte du Gal-1P
- Dose 0,5 à 3 g/kg/jour
- Amélioration des signes cliniques
- Bien toléré

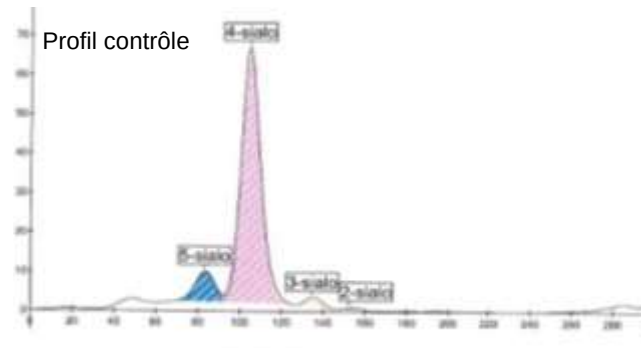


PGM1-CDG et Galactose (2)

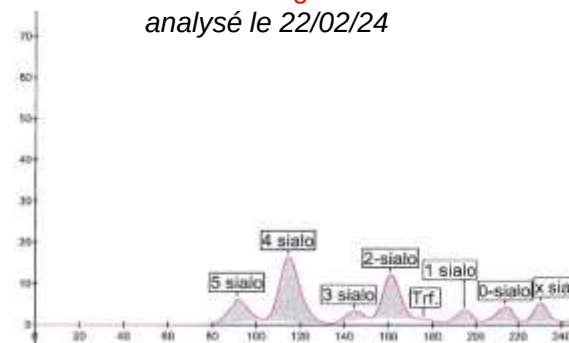
- Cas du premier patient traité à Necker

Enfant de 4,5 ans

- hypoglycémies
- retard de croissance
- rhabdomyolyse
- cytolyse hépatique
- anomalies vélopalatine
- Traitement par 1 g/Kg, bientôt 1,5 g/kg/j

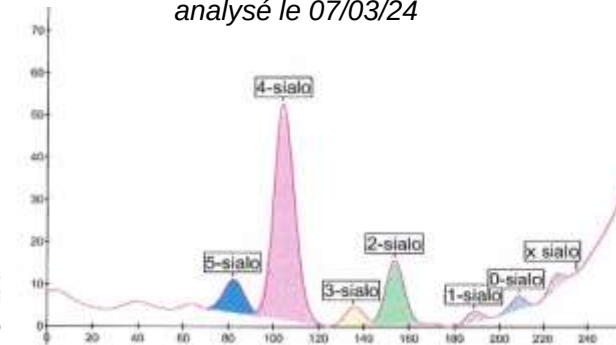


Profil avant galactose
analysé le 22/02/24

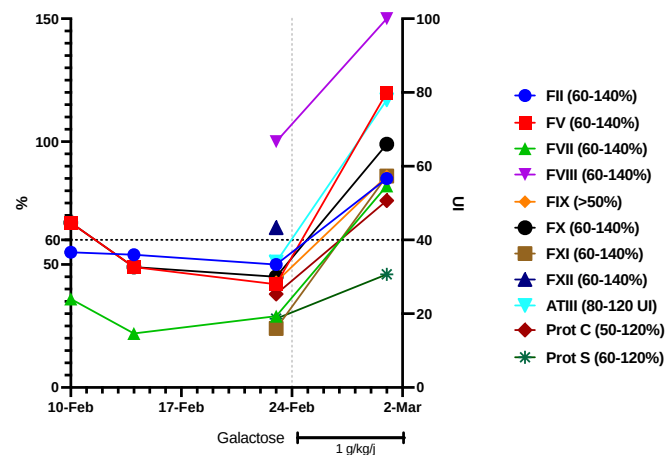


Gal

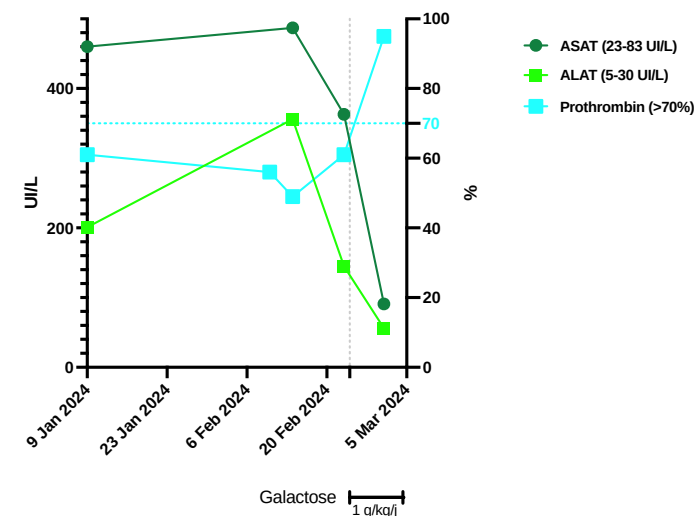
Profil sous galactose (1 g/Kg)
analysé le 07/03/24



Facteurs de coagulation pré et post traitement
par Galactose

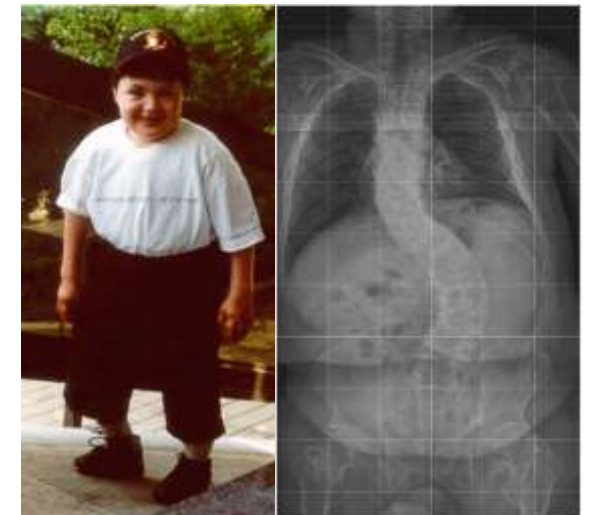
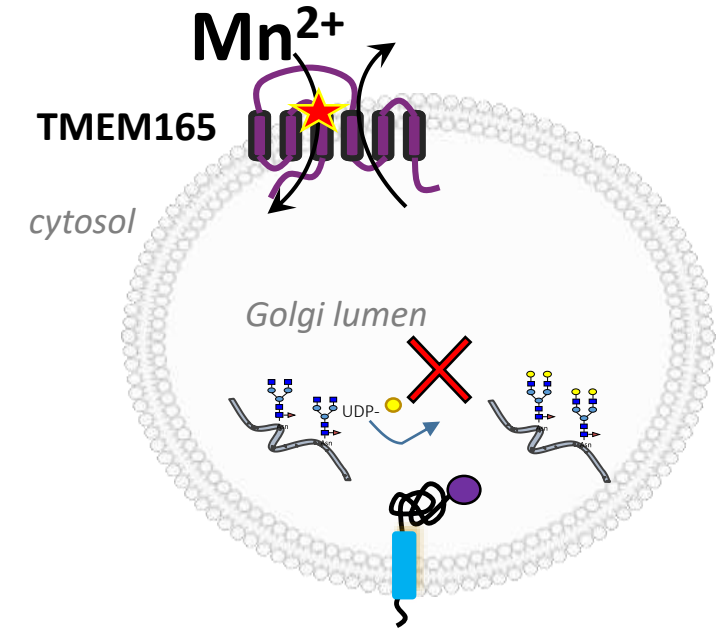


Fonction hépatique pré et post traitement
par Galactose



TMEM165-CDG et Mangènese (1)

- Mutations dans le gène *TMEM165* retrouvée chez 5 patients avec anomalies de glycosylation en 2012
- Code pour *Transmembrane Protein 165* jusqu'alors non caractérisée
 - Un des principaux importateurs de manganèse golgien
 - Mn^{2+} : cofacteur essentiel à l'activité des glycosyltransferases
 - Mn^{2+} restaure la glycosylation dans les cellules KO TMEM en culture
 - TMEM165 est lui-même sensible au manganèse
- Tableau clinique :
 - Retard psychomoteur et développemental
 - Phénotype osseux particulier +++ : nanisme, scoliose et ostéoporose précoce
- CDG de type II mis en évidence par l'étude de la glycosylation de la transferrine



TMEM165-CDG et Mangèse (2)



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^c, Joël Poupon^f, Nouzha Djebrani Oussedik^f, Caroline Tuchmann-Durand^g, Jennifer Attali^h, Romain Touzéⁱ, Thierry Dupré^b, Elodie Lebredonchel^b, Marlyse Angah Akaffou^b, Dominique Legrand^a, Pascale de Lonlay^{c,j,2,*}, Arnaud Bruneel^{b,k,2,*}, François Foulquier^{a,2,*}

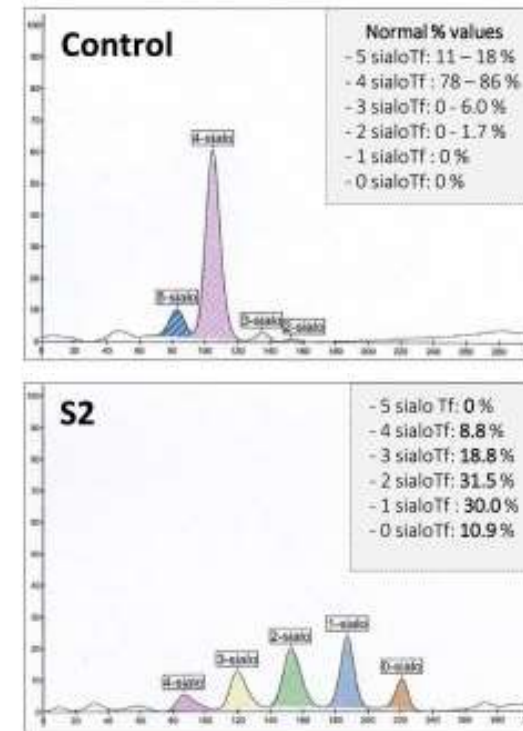
A



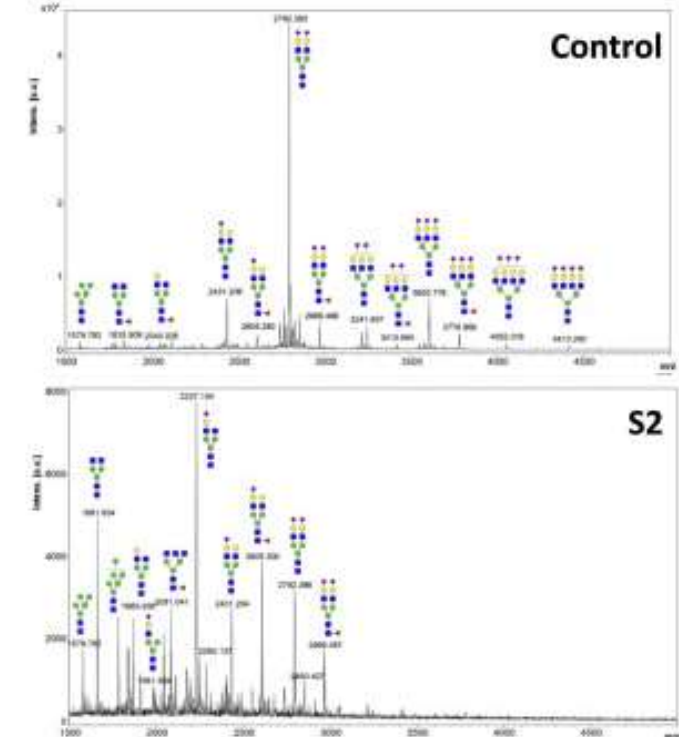
B



C



D



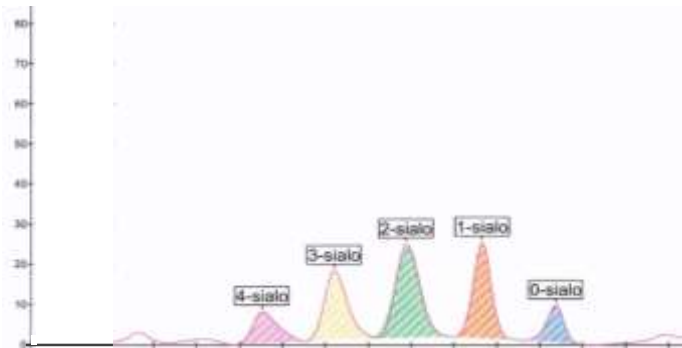
TMEM165-CDG et Mangènese (3)



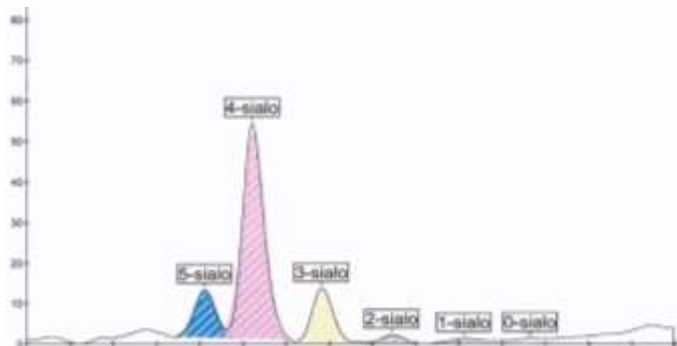
- Supplémentation en manganeuse Mn^{2+}
- D-Galactose (D-Gal, preparation magistrale)

A

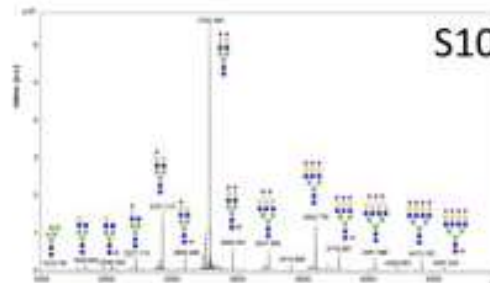
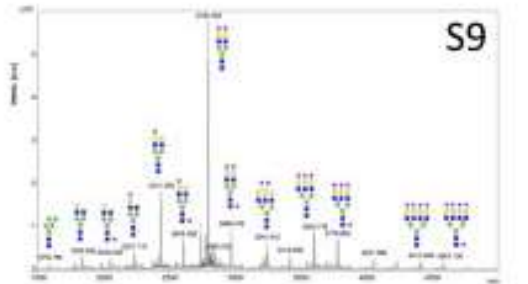
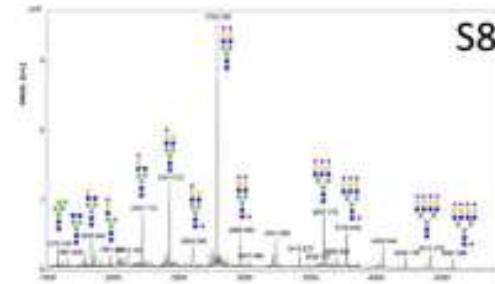
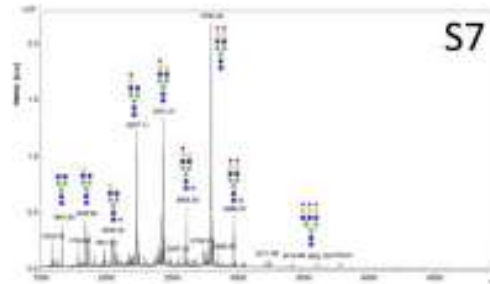
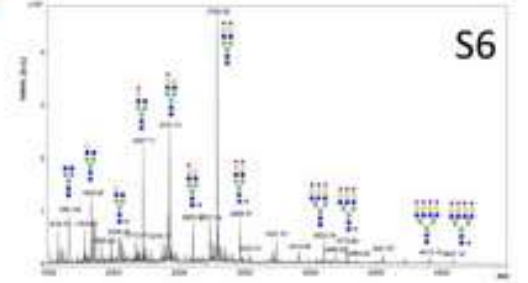
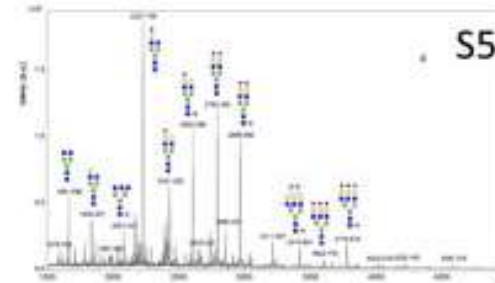
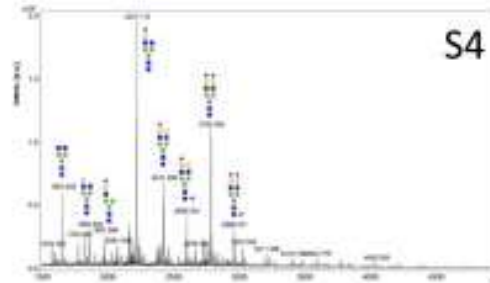
Profil quelques semaines après sa naissance



Après 6 mois de supplémentation en manganeuse

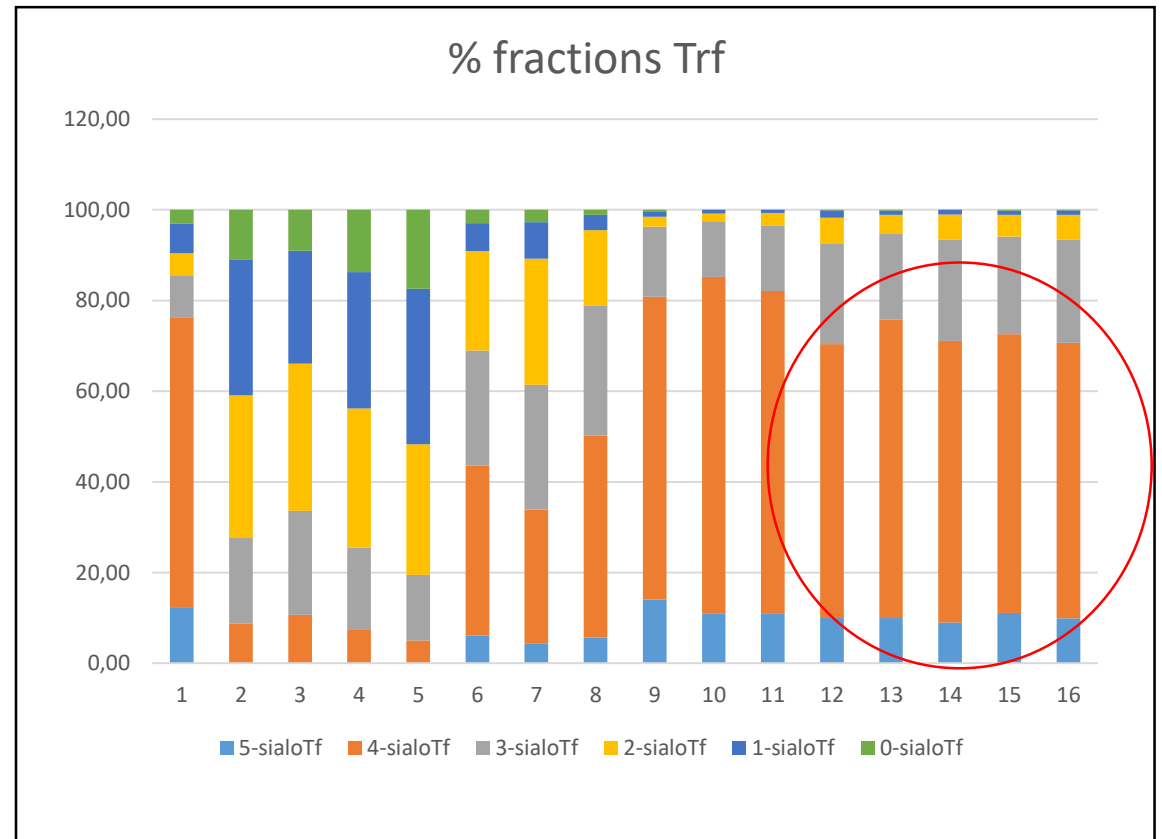
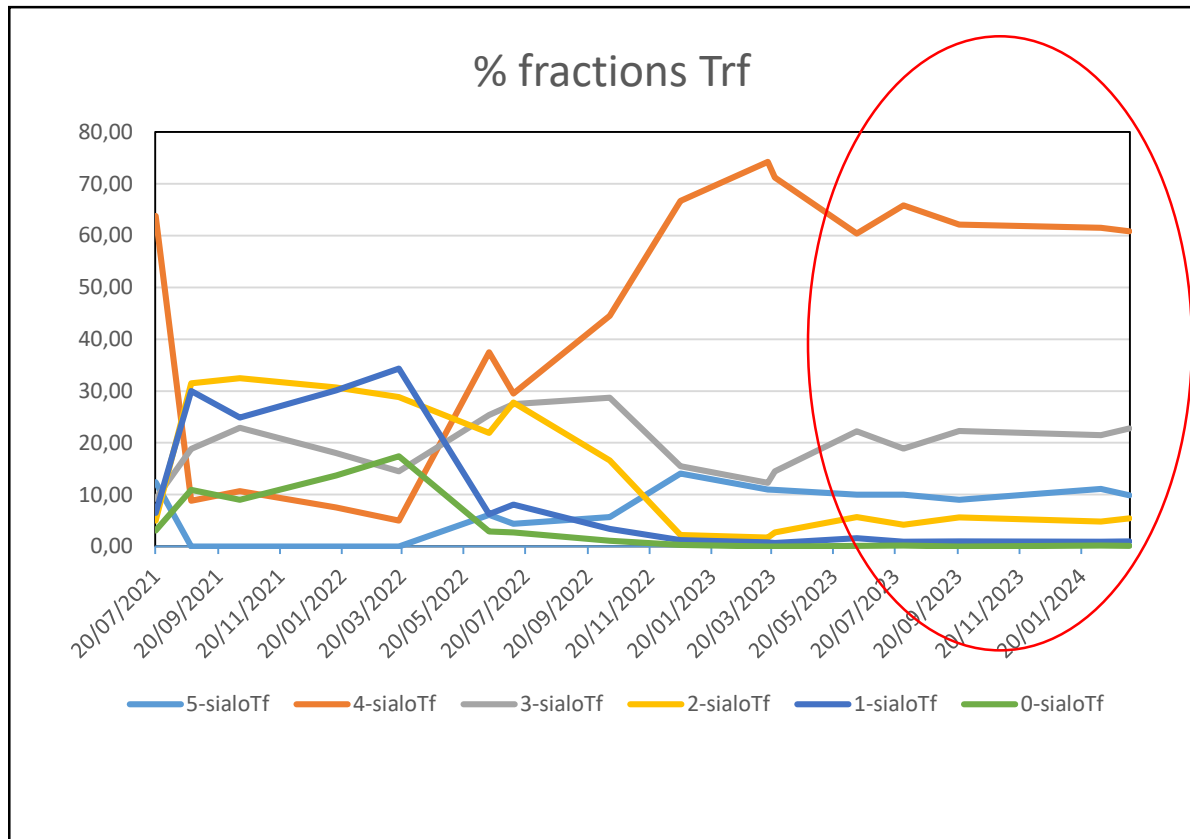


B



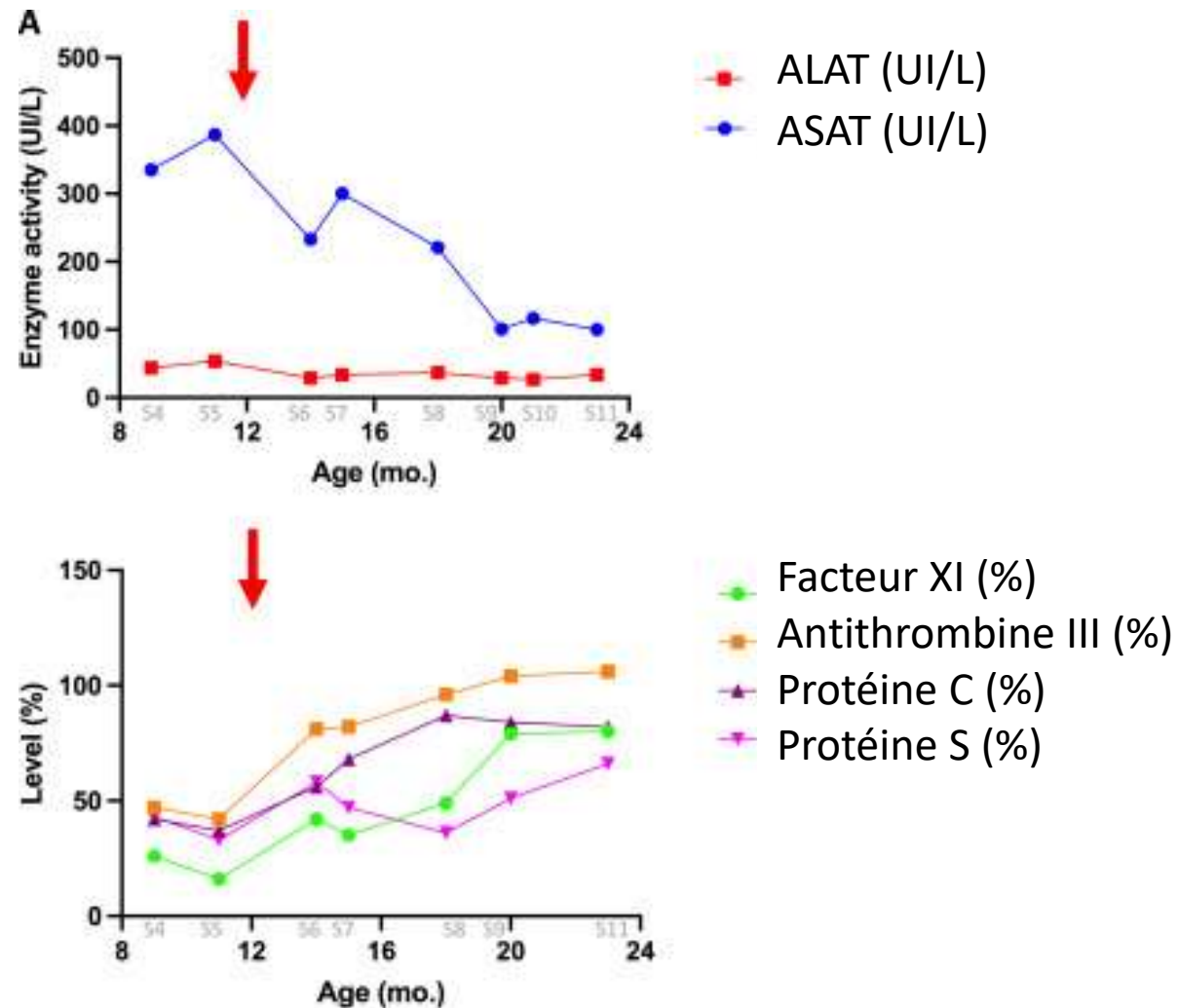
TMEM165-CDG et Mangènese (4)

- Répartition des glycoformes de la transferrine après traitement



TMEM165-CDG et Mangènese (5)

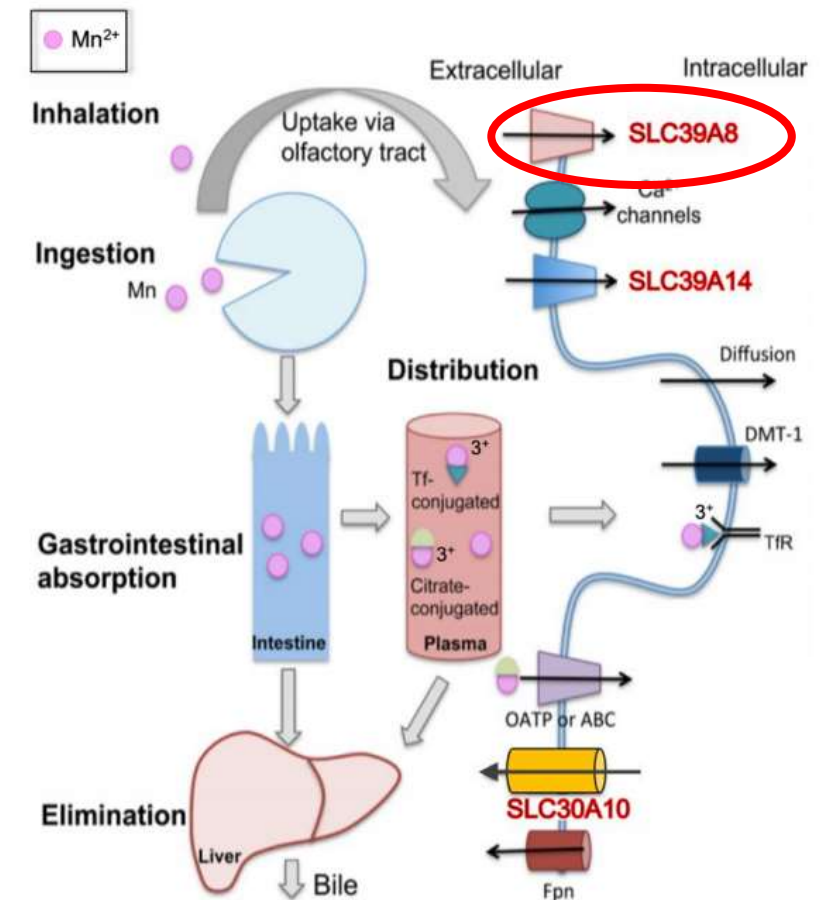
- Amélioration des paramètres biologiques



SLC39A8-CDG et Mangèse

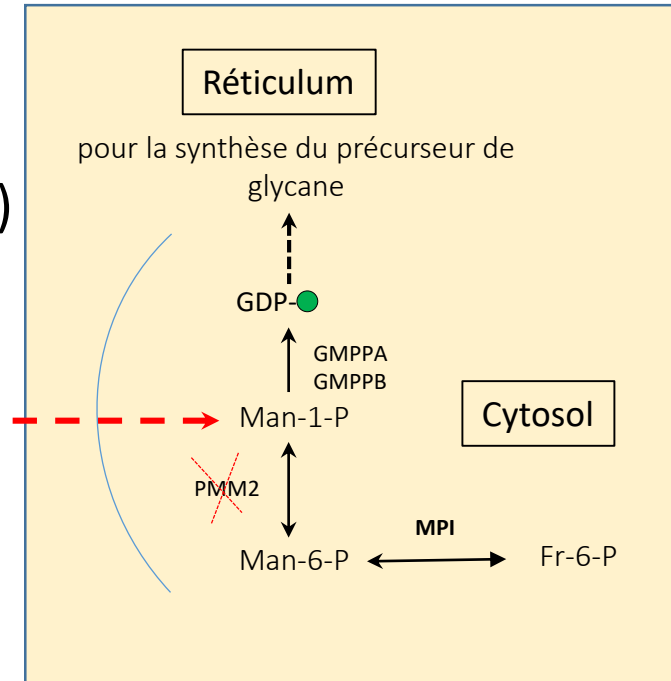
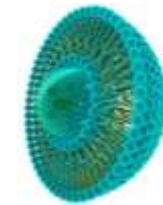
= ZIP8, transporteur de cations divalents situé à la membrane plasmique

- Comme pour TMEM165-CDG :
 - $\searrow$ $[\text{Mn}^{2+}]$ lumière golgienne
 - Anomalie de fonctionnement des glycosyltransferases
 - *N*- et *O*-glycosylation touchées
- Signes cliniques : déficit intellectuel, épilepsie, membres courts, surdité
- Supplémentation en galactose (20mg/kg/j)
 - 2 patients
 - Amélioration de la glycosylation
 - Pas d'EI
- Supplémentation Mn^{2+} (15 à 20mg/kg/j)
 - 2 patients
 - Amélioration clinique et biologique
 - Pas de surdosage (à suivre)



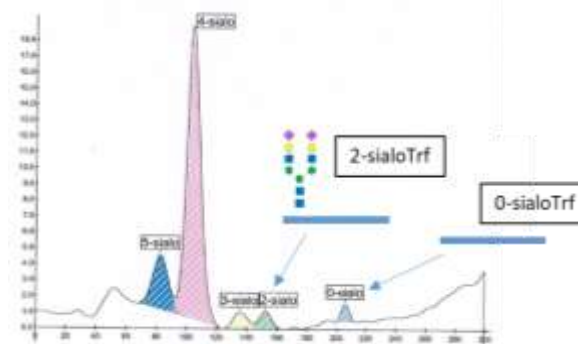
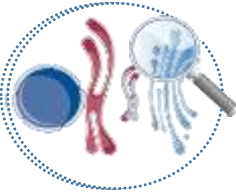
PMM2-CDG et espoirs thérapeutiques

- CDG-Ia, le plus fréquent, > 1000 patients
- Le mannose ne fonctionne pas
- Essais thérapeutiques en cours :
- Phase I : perfusion IV de **mannose-1-P** encapsulé (USA, Espagne)
 - Amélioration de la glycosylation *in vitro*
 - Ne passe pas la BHE
- Phase I : **Acétazolamide** (DIAMOX) (Espagne, USA)
 - Amélioration du Sd cérébelleux
- Phase I : **Epalrestat** (USA) (Morava)
 - Aldose réductase, métabolisme du sorbitol
 - En France, PHRC déposé, en attente de réponse, pour 38 patients, Epalrestat vs Acétazolamide



Conclusion et perspectives

- Elargir le traitement Mn^{2+} et Galactose pour « booster » les glycosyltransferases aux autres CDG avec anomalie au niveau de l'appareil de Golgi? (pompe à proton, homéostasie ionique golgienne, trafic vésiculaire...)
- ATP6V0A2, CCDC115, ATP6AP1, ATP6AP2, ATP6V1A, ATP6V1F, TMEM199-CDG, COG-CDG?
- Au cas par cas après concertation pluridisciplinaire
-  d'abord au diagnostic différentiel avec les défauts de glycosylation acquis : galactosémie et fructosémie congénitales (traitables). Profil de type I



Remerciements

UGSF 020

Villeneuve d'Ascq

Equipe du Dr François Foulquier



Laboratoire de Biochimie Bichat

Pr Katell Peoc'h (cheffe de Service)

Equipe CDG

Dr Arnaud Bruneel

Alexandre Raynor

Dr Thierry Dupré

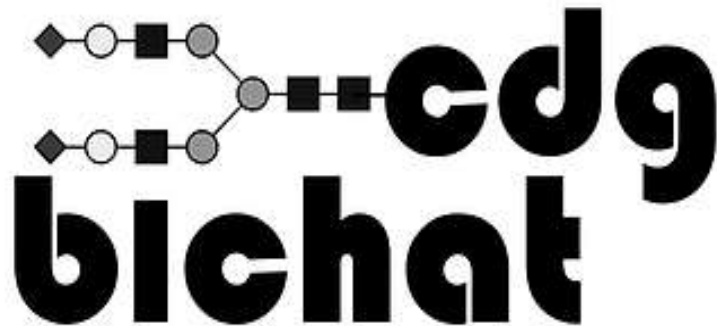
Dr Sandrine Vuillaumier-Barrot

Et l'ensemble des techniciens

Hopital Necker

Pr Pascale De Lonlay

Pédiatrie Métabolisme



Hôpital Bichat
Claude-Bernard
AP-HP





Société Française
de Biologie Clinique

BIOLOGIE CLINIQUE 3.0

**REPENSER LES PRATIQUES
GRÂCE À LA TECHNOLOGIE
ET À LA COLLABORATION**

www.sfbc-asso.fr

Mercure Lyon Centre Château Perrache
Cours de Verdun-Rimbaud, 12 - 69002 LYON

LYON
14 MAR.
2025

SLC35C-CDG et Fucose

- = LAD II (CDG-IIc) : *Leukocyte Adhesion Deficiency*
- Déficit immunitaire avec neutrophilie périphérique :
 - Infections récurrentes
 - Déficit intellectuel, retard de croissance (Lühne, 2001)
- Premier CDG décrit dans les anomalies de transport de nucléotide-sucre (import d'UDP-Fucose dans le Golgi)
- Supplémentation en Fucose de 2 patients
 - Améliore la fucosylation et les signes cliniques (Hullen, 2022)
 - MAIS induit une neutropénie autoimmune (Hidalgo, 2023)

