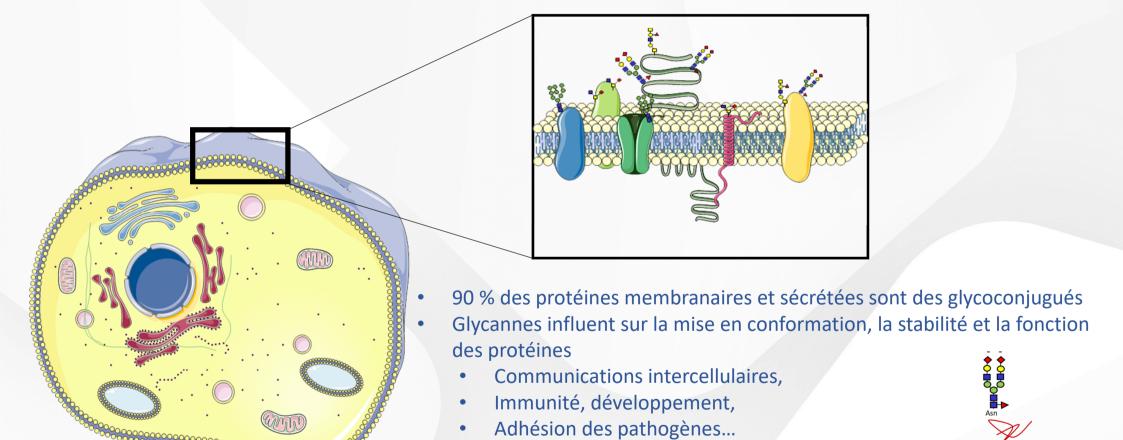
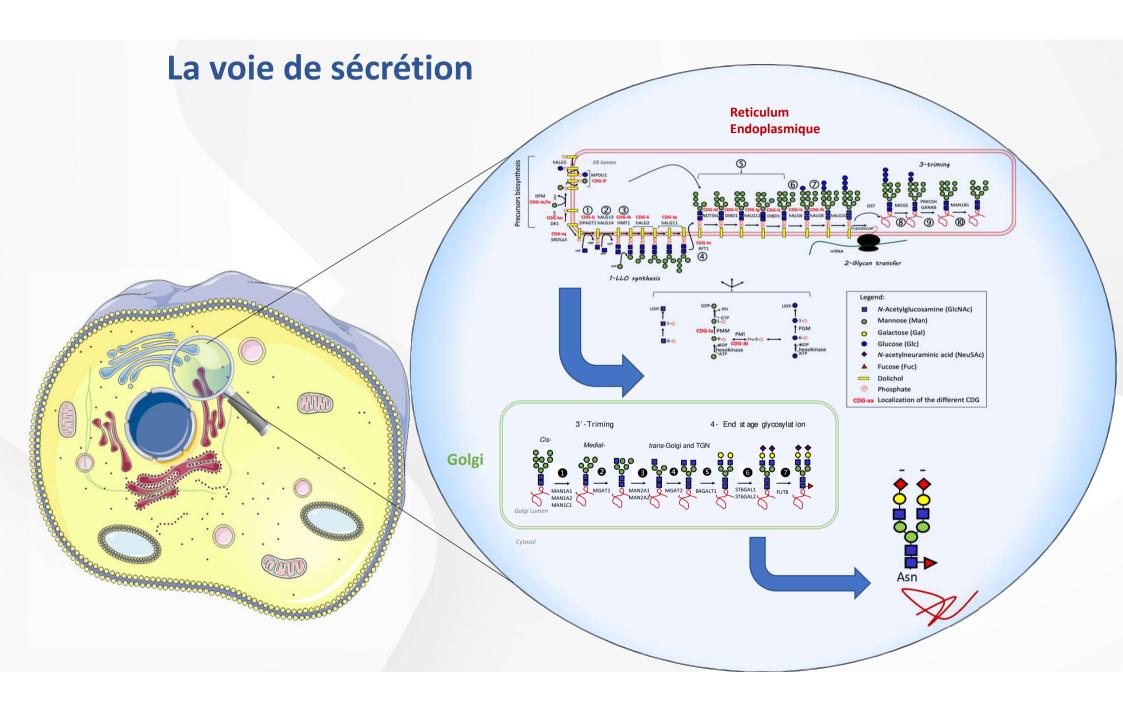


Importance de la glycosylation

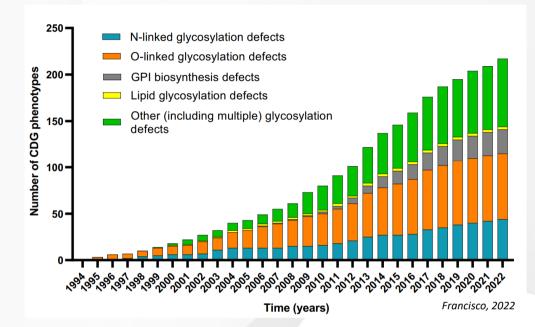


>2% du génome code pour des acteurs du métabolisme des glycoconjugués



Anomalies congénitales de la glycosylation (CDG)

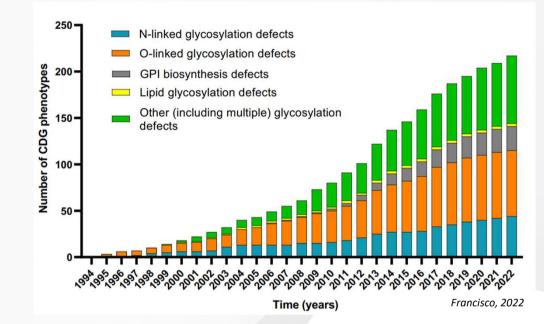
- Maladies rares (~1/20 000) d'origine génétique (Jaeken, 1980)
- Prévalence majorée par consanguinité
- Majoritairement autosomiques récessives
- En 2024 > 160 différents CDG (Dos Reis Ferreira, 2022)
- Affectent tous les types de glycosylation (protéines/lipides)
- Une centaine de familles en France
- Données manquantes pour l'Algérie





Anomalies congénitales de la glycosylation (CDG)

- Maladies rares (~1/20 000) d'origine génétique (Jaeken, 1980)
- Prévalence majorée par consanguinité
- Majoritairement autosomiques récessives
- En 2024 > 160 différents CDG (dos Reis Ferreira, 2022)
- Affectent tous les types de glycosylation (protéines/lipides)
- Une centaine de famille en France
- Données manquantes pour l'Algérie
- Les phénotypes cliniques sont hétérogènes et difficiles à prédire
- Hypotonie, retard du développement, ataxie cérébelleuse, déficience intellectuelle, crises épileptiques, encéphalopathie, microcéphalie, dysmorphie faciale, lipodystrophie, mamelons inversés, retard staturo-pondéral, hépatomégalie, troubles de la coagulation, hypoglycémie, cardiomyopathie, strabisme, nystagmus, signes gastro-intestinaux, infections fréquentes, troubles endocriniens (p. ex. hypothyroïdie, hypogonadisme)...
- Très peu de CDG traitables
- Dépistage par étude de la sialylation de la tranferrine







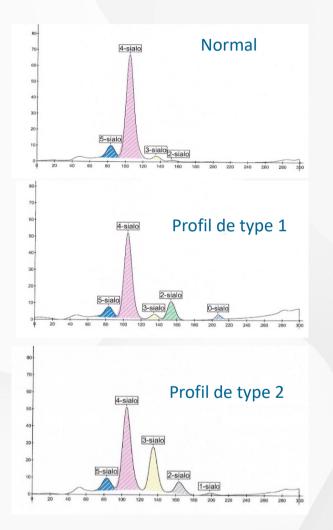


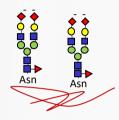




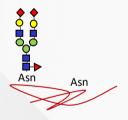
Dépistage biochimique par étude de la sialylation de la tranferrine (1)

À l'hôpital Bichat : par électrophorèse capillaire

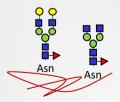








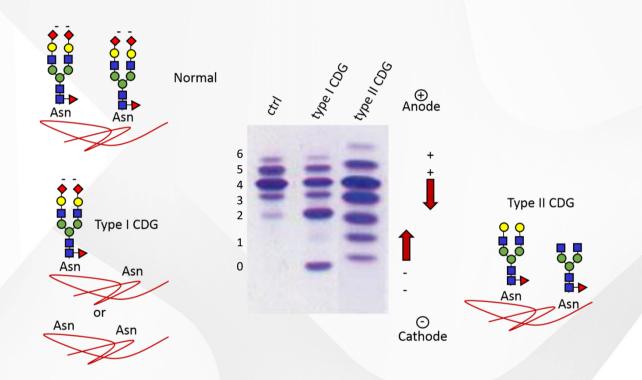
→ Anomalie précédent le transfert du glycanne (Réticulum)



→ Anomalie d'élongation/maturation des chaines glycanniques (Réticulum, Golgi)

Dépistage biochimique par étude de la sialylation de la tranferrine (2)

• Au CHU de Lille, par isoélectrofocalisation de la transferrine

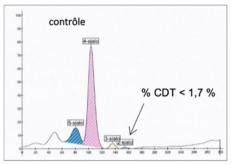


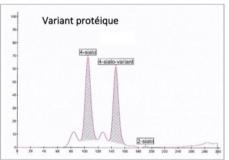


Phast System®

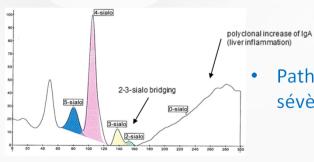
→ L'avantage de ces techniques est qu'ils peuvent être utilisés pour d'autres analyses comme la séparation d'autres protéines (EPP, hémoglobinopathies) et la détection d'une consommation chronique d'alcool (CDT)

Ecueils diagnostiques

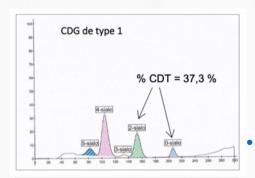




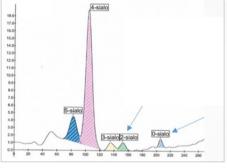
Variants de la transferrine
 → Traiter le serum par la neuraminidase

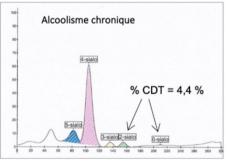


Pathologies hépatiques sévères

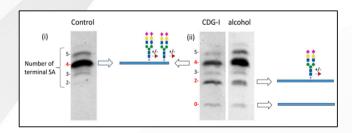








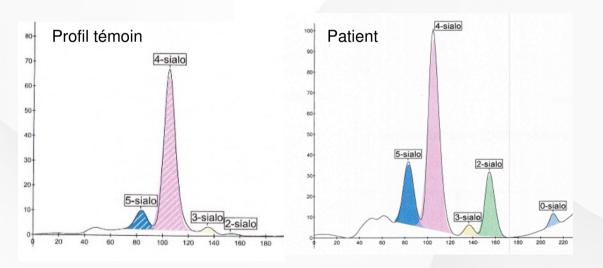
Ethylisme chronique (addictologie, medicolégal, médecine du travail)



Cas Clinique #1 (1):

Histoire de la maladie

- 0
- Hypoglycémie, hyperinsulinisme
- Diarrhées → déshydratation + dénutrition



- 5-sialoTf 17.7%
- 4-sialoTf 60.2%
- 3-sialoTf 2.5%
- 2-dialoTf 17.4% ↑
- 0-sialoTf 2.2% ↑
- Profile en « 4-2-0 »→ Profil de CDG de type 1

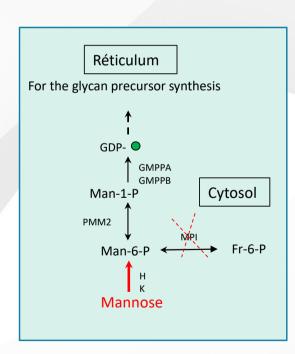
Génétique : mutations sur gène MPI

Cas Clinique #1 (2):

MPI-CDG et traitement

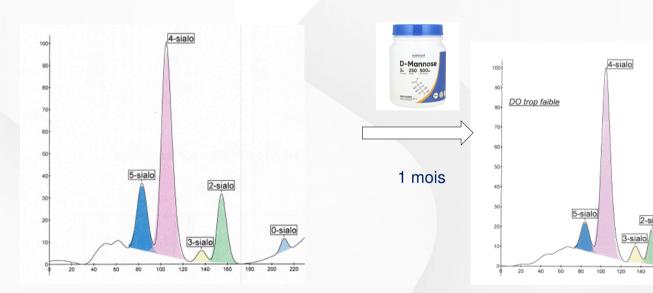
- Anciennement CDG-Ib
- Clinique différente des autres CDG : hypoglycémie, symptômes gastro-intestinaux et hépatiques, coagulopathie **SANS** signes neurologiques
- Interconversion du Fructose-6-phosphate en Mannose-6-Phosphate
- Traitement : D-mannose oral contourne cette voie enzymatique
- 15 patients suivis en France (Girard, 2020)
- Posologie: 0,17-0,2g/kg/prise, 3 à 6 fois par jour, bien absorbé
 - 6 à 12g/j pour 10kg
 - 42 à 84g/j pour 70kg
 - Soit 15,3 à 30,6 kg par an
- Problème d'observance +++





Cas Clinique #1 (3): Patiente MPI-CDG et grossesse

- Pb d'observance, arrêts spontanés et répétés du traitement
- La patiente a désormais 28 ans
- 2024 : enceinte
- Décision pluridisciplinaire de reprise du mannose à faible dose durant la grossesse
- 4 g par jour puis 8 g par jour + Lovenox 6000 UI/24h





CASE REPORT

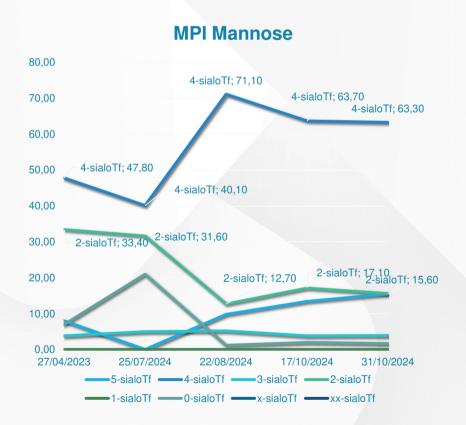
JIMDREPORTS SIEM WILEY

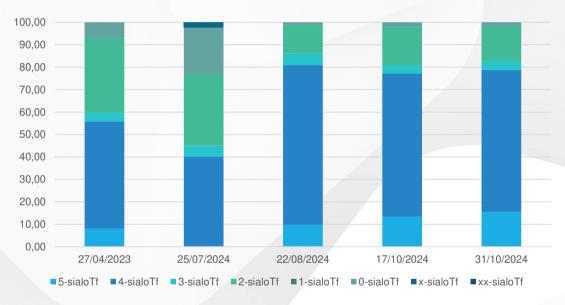
Variation of the serum *N*-glycosylation during the pregnancy of a MPI-CDG patient

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

- 1 mois après la reprise du traitement CDT: 9,4% (2-sialoTf =8,9)+(0sialoTf = 0,5)

Cas Clinique #1 (4):

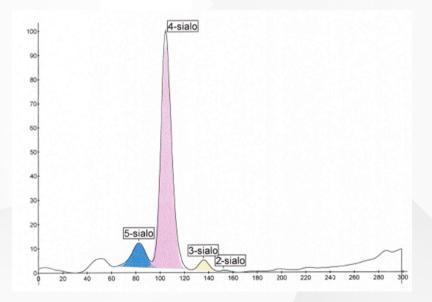




Cas Clinique #1 (4):

Profil du nouveau né

- RCIU → déclenchement de l'accouchement
- Petite fille de 2,390 kg, score Apgar faible nécessitant un suivi de quelques jours Ne
- Nette amelioration sortie de la mère et l'enfant
- Poursuite de l'anticoagulation curative pendant 3 mois+ mannose à 12 g/jours

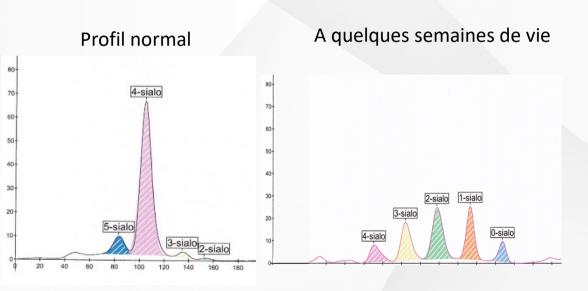


Nom	%
5-sialo	11,4
4-sialo	85,1
3-sialo	3,3
CDT	0,2
(2-sialo =	0,2)

- Un profil normal attendu
- Car transmission autosomique récessive

Cas Clinique #2 (1):

- Parents : cousins au premier degré, origine Algérienne
- RCIU
- Troubles gastrointestinaux → stagnation du poids et de la taille
- Dysmorphisme facial modéré, nystagmus, hépatomégalie
- Retard psychomoteur et développemental









5-sialoTf : 0% ↓

• 4-sialoTf: 8.8% ↓

• 3-sialoTf: 18.8% 个

• 2-sialoTf: 31.5% 个

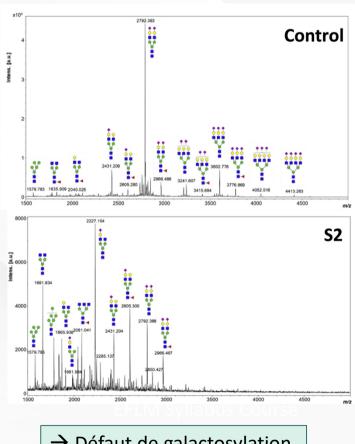
1-sialoTf: 30%个

0-sialoTf: 10.9%个

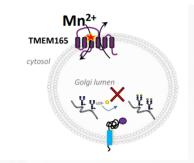
→ Type 2 profile

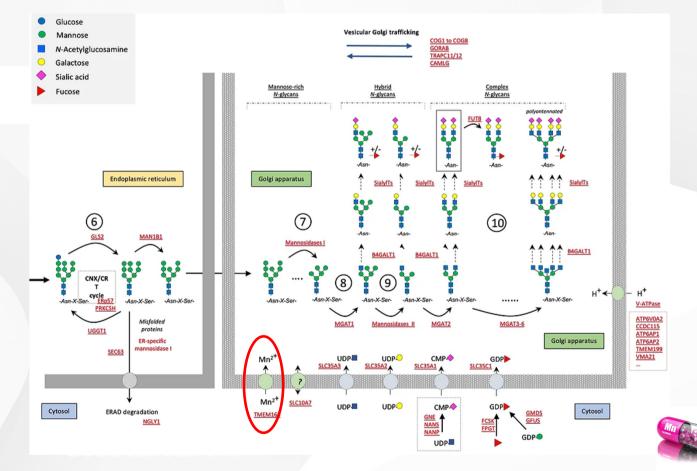
Cas Clinique #2 (2):

TMEM165-CDG et Mn²⁺

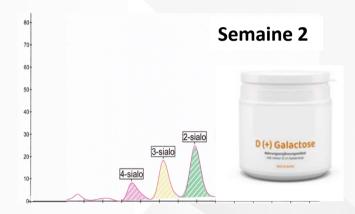


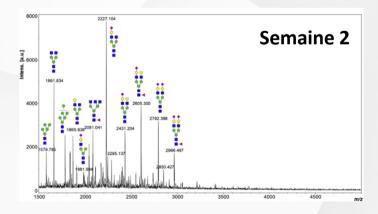






Cas Clinique #2 (3):





Après 9 mois de traitement





Élodie Lebredonche



Contents lists available at ScienceDirect

Translational Research

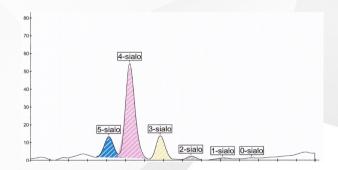


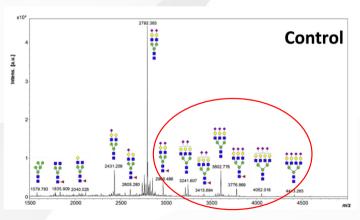


Efficacy of oral manganese and D-galactose therapy in a patient bearing a novel TMEM165 variant



Zoé Durin ^{8,1}, 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 ⁸, Jennifer Attali ^h, Romain Touzé ^f, Thierry Dupré ^b, Elodie Lebredonchel ^b, Marlyse Angah Akaffou ^b, Dominique Legrand ^a, Pascale de Lonlay ^{c,b,2,***}, Arnaud Bruneel ^{b,b,2,**}, François Foulquier ^{a,2,*}

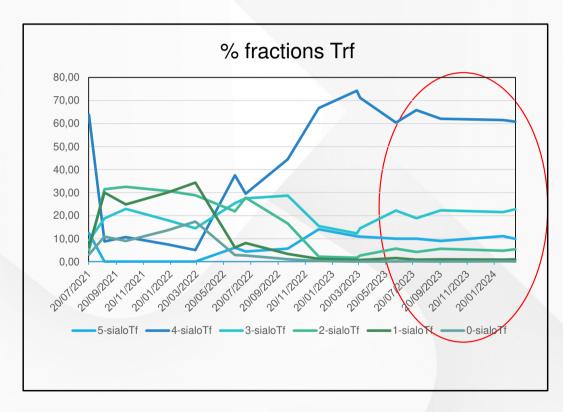




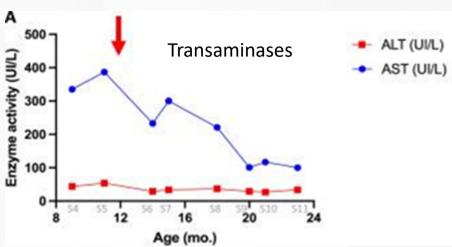
Profils quasi normalisés

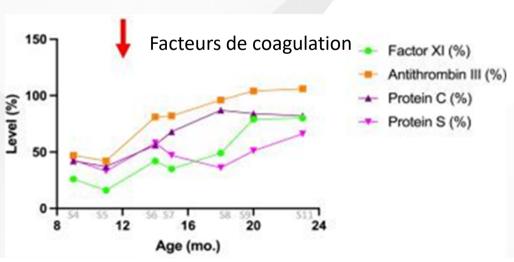
Cas Clinique #2 (4):

Répartition des glycoformes de la transferrine après traitement



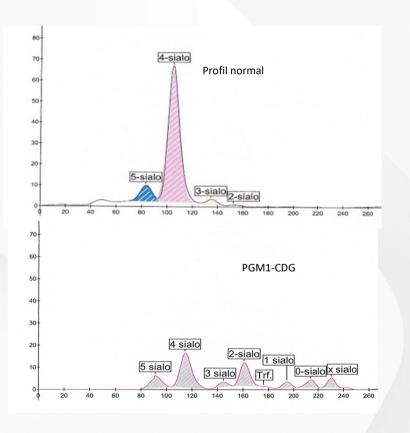


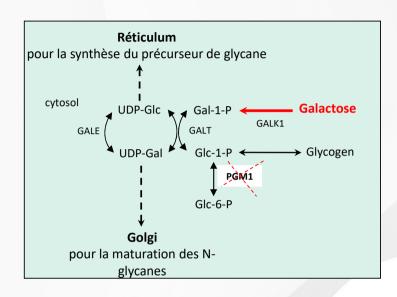




Cas Clinique #3 (1): PGM1-CDG et Galactose

- Enfant de 4,5 ans
- Hypoglycémies, retard de croissance, rhabdomyolyse, cytolyse hépatique, anomalies palatines



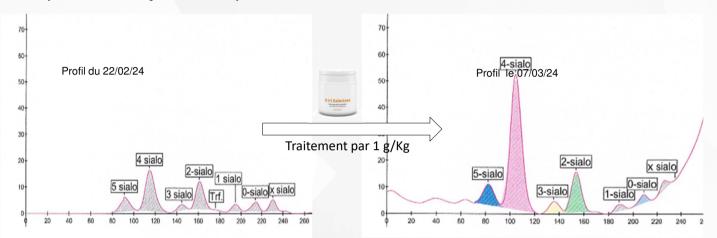


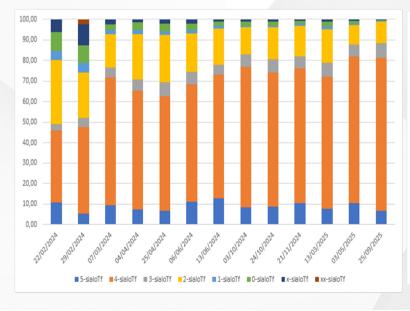
- •Phosphoglucomutase 1 : conversion cytosolique de Glc-6P en Glc-1P
- •Profil de sialylation de la transferrine de type mixte (CDG I et CDG II)
- •~100 patients décrits
- •Certains patients ne présentent qu'une faiblesse musculaire
- •D'autres, une atteinte multiviscérale : anomalies hépatiques, rhabdomyolyse, 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

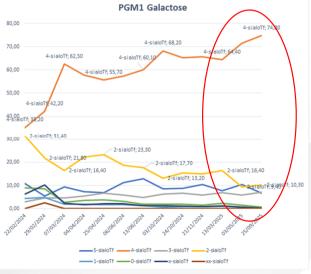


Cas Clinique #3 (2):

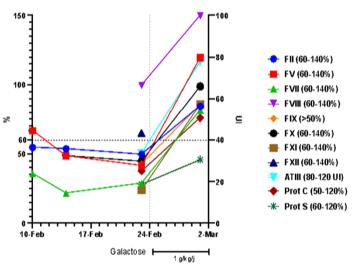
1er patient français traité par Galactose



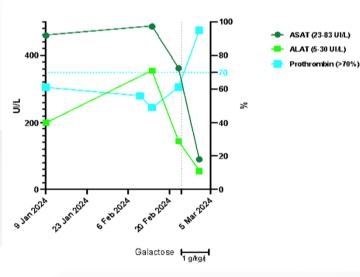




Facteurs de coagulation pré et post traitement par Galactose



Fonction hépatique pré et post traitement par Galactose



Autres thérapeutiques (1)

PMM2-CDG, CDG-Ia, le plus fréquent, > 1000 patients

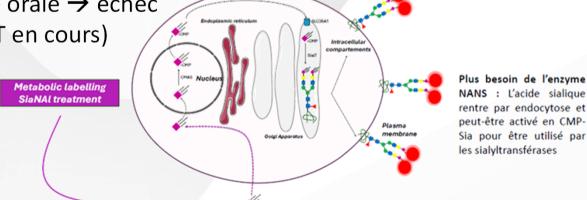
- Le mannose ne fonctionne pas
- Essais thérapeutiques en cours :
- Phase I: perfusion IV de mannose-1-P encapsulé (USA, Espagne)
 - Amélioration de la glycosylation in vitro
 - Ne passe pas la BHE
- Phase I: Acétazolamide (DIAMOX) (Espagne, USA)
 - Amélioration du Sd cérébelleux
 - NANS-CDG
 - Supplémentation en acide sialique par voie orale

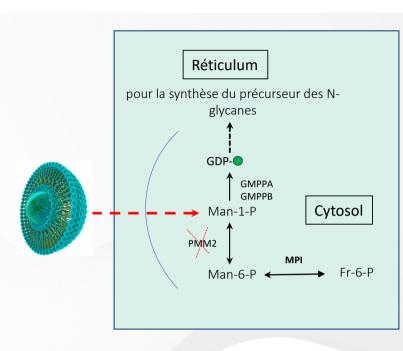
 échec
 - Par voie IV (projet de recherche glycoTREAT en cours)

Oral sialic acid supplementation in NANS-CDG:
Results of a single center, open-label, observational pilot study

Bibiche den Hollander ^{1 2 3}, Marion M Brands ^{1 2 3}, Lonneke de Boer ^{2 4}, Charlotte A Haaxma ^{4 5}, Anna Lengyel ⁶, Peter van Essen ⁴, Gera Peters ⁷, Hanneke J T Kwast ⁸, Willemijn M Klein ⁹, Karlien L M Coene ^{8 10}, Dirk J Lefeber ^{2 5 8}, Clara D M van Karnebeek ^{1 2 3 11}

Affiliations + expand
PMID: 37340906 DOI: 10.1002/jimd.12643

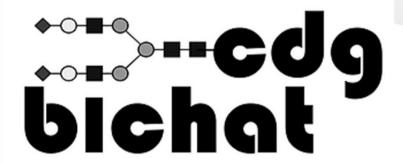






Elodie.lebredonchel@aphp.fr

Linkedin: Elodie Lebredonchel



www.cdg-bichat.com



Claude-Bernard

