

## Une anomalie de la glycosylation peut cacher une autre pathologie : expérience d'analyse d'exomes chez des patients suspects de CDG I

S Vuillaumier-Barrot<sup>1,2,3</sup>, T Dupré<sup>1,2</sup>, Bruneel A<sup>1,4</sup>, S Alglave<sup>3</sup>, M Chelbi<sup>3</sup>, M Reocreux<sup>3</sup>, C Bouchet-Seraphin<sup>1,3</sup>, I Chantret<sup>2</sup>, SEH Moore<sup>2</sup>, P de Lonlay<sup>5</sup>, N Seta<sup>1,6</sup>  
<sup>1</sup>AP-HP, Hôpital Bichat-Claude Bernard, Biochimie Métabolique et Cellulaire, Paris France  
<sup>2</sup>INSERM U1149 CRB3, Université Denis Diderot, Paris 7, Paris, France  
<sup>3</sup>AP-HP, Hôpital Bichat-Claude Bernard, Génétique, Paris France  
<sup>4</sup>INSERM UMR-1193 "Mécanismes cellulaires et moléculaires de l'adaptation au stress et cancérogenèse", Université Paris-Sud, Châtenay-Malabry, France  
<sup>5</sup>AP-HP, Hôpital Necker-Enfants Malades, centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, Institut IMAGINE, Paris, France  
<sup>6</sup>Université Paris Descartes, Paris, France

### INTRODUCTION

Les anomalies congénitales de la glycosylation (CDG) représentent un groupe de maladies principalement autosomiques récessives lié à un défaut de N- (CDG I) ou de N- et O-glycosylation simultanément (CDG II). Des mutations sur plus de 50 gènes ont été décrites. Les manifestations cliniques sont dominées par des atteintes du système nerveux central associé ou non à des atteintes viscérales. Elles présentent une très grande variabilité aussi bien en termes de type d'atteinte que de sévérité. Le diagnostic débute normalement par un test de dépistage permettant de mettre en évidence un défaut de glycosylation de glycoprotéines sériques données. Dans un deuxième temps une étude moléculaire permet d'identifier le gène causal.

### METHODES

Un séquençage haut débit a été mis en place pour identifier le gène en cause. Dans un premier temps, un panel ciblé de 28 gènes de CDG I (Nimbelgen) est réalisé sur Miseq. En absence d'identification de mutations sur ces gènes, un séquençage d'exome est alors réalisé. Depuis 2014, les patients ayant un dépistage positif de CDG ont bénéficié de cette nouvelle stratégie. Le panel « glycosylation » a permis de poser le diagnostic moléculaire pour 2/3 des patients. Le délai moyen de rendu du résultat pour ces patients a été de 5 mois. Ce panel est complété au vue des résultats en exome.

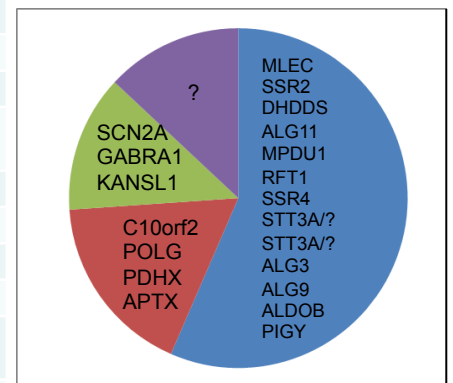
### RESULTATS

Sur l'ensemble de la cohorte de CDG I (n=193), un exome a été réalisé pour 23 patients : 3 (13%) ont été non contributifs à ce jour ; 13 (56%) ont permis d'identifier des mutations causales sur des gènes de CDG ou apparentés dont 1 cas de fructosémie congénitale ALDOB, 1 cas PIGY et 2 patients en cours d'étude présentant des mutations sur des gènes reliés à la glycosylation mais non encore décrits dans cette pathologie (*SSR2* et *MLEC*); 7 (30%) ont permis d'identifier des gènes non reliés au CDG mais pouvant expliquer la pathologie :

- 1 patient adulte présentant une ataxie et hypo-albuminémie sévère imputable à *APTX*,
- 2 patients présentant une encéphalopathie sévère progressive avec des maladies mitochondriales par déplétion de l'ADNmt liées à *POLG* et *Twinkle*,
- 1 patient présentant une acidose métabolique néonatale attribuable à *PDHX*,
- 3 patients présentant une épilepsie comme symptôme majeur, avec une mutation *de novo* sur 3 gènes d'épilepsie de transmission autosomique dominante: *SCN2A*, *GABRA1* et *KANSL1*.

Panel 44 gènes CDG_design 3		
CDG I (n=28) et autres (n=4)		CDG II (n=12)
MPI	DOLK	MGAT2
PMM2 + intron 7	DPM1	COG5
ALG1	DPM2	COG6
ALG11	DPM3	COG7
ALG12	ALG14	ATP6V0A2
ALG13	ALG3	SLC35A1
ALG6	STT3B	SLC35A2
ALG8	STT3A	SLC35A3
DHDDS	MPDU1	PGM1
DPAGT1	SSR4	TRAPPC11
RFT1	SSR2	CCDC115
SRD5A3	MLEC	TMEM199
SSR4	ALDOB	
STT3A	GALT	
ALG2	<i>Twinkle/</i> <i>C10orf2</i>	
ALG9	<i>POLG</i>	

### Résultats exomes CDG I :



- CDG ou apparenté
- autre pathologie AR
- épilepsie AD
- gène non identifié

### CONCLUSION

Nos résultats montrent qu'une anomalie biochimique de glycosylation identifiée ne doit pas exclure la recherche d'autres pathologies possibles: maladie mitochondriale si phénotype sévère et évolutif, recherche ciblée de gènes responsables d'ataxie, d'épilepsie ou exome en trio permettant l'identification de pathologies à transmission dominante *de novo*. Il faut toujours répéter le test de dépistage avant de conclure à un diagnostic définitif de CDG syndrome, en effet, une anomalie de la glycosylation transitoire peut être observée en dehors de la consommation excessive d'alcool, en période aigue d'insuffisance hépatique sévère, d'infections et dénutrition. Si la positivité du test de dépistage du cas adulte peut être expliquée par une consommation chronique d'alcool et/ou la dénutrition, elle reste cependant inexpliquée pour les 6 autres cas pédiatriques.