

Etude de la glycosylation d'un patient TMEM165-CDG, un déficit congénital de la glycosylation, traité par le manganèse

E. Lebretonchel¹, M. Angah¹, P. de Lonlay³, A. Bruneel^{1,2}, K. Peoc'h^{1,4,5}

¹ AP-HP, Biochimie Métabolique et Cellulaire, Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris, France

² INSERM UMR1193, Faculté de Pharmacie, Université Paris-Saclay, 92400 Orsay, France

³ APHP, Hôpital Necker Enfants Malades, Service et Centre de Référence des Maladies Métaboliques, Université Paris Descartes, Institut Imagine, Paris, Fr

⁴ Université de Paris, Centre de Recherche sur l'Inflammation, INSERM UMRs 1149, CNRS, ERL8252, UFR de Médecine Bichat, 75018 Paris, France

⁵ Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, APHP Nord, Laboratory of Excellence GR-Ex, France

e-mail : elodie.lebretonchel@aphp.fr

Introduction : CDG

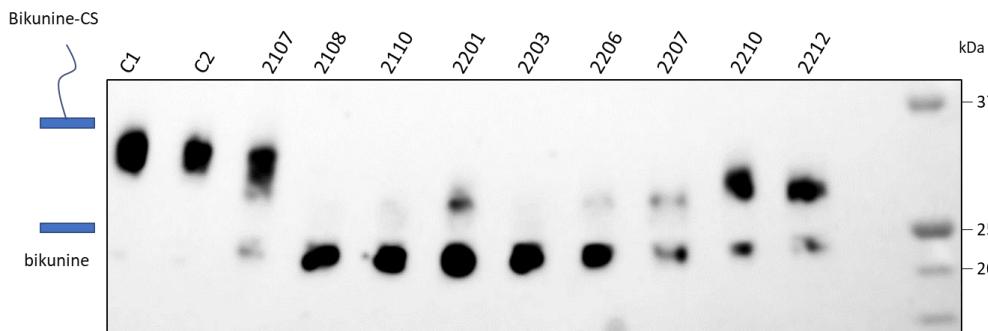
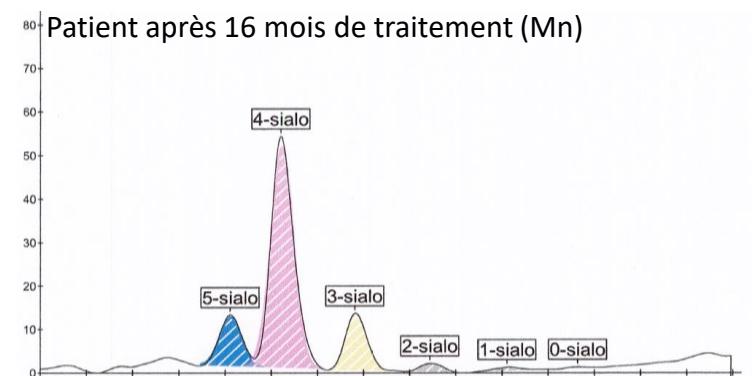
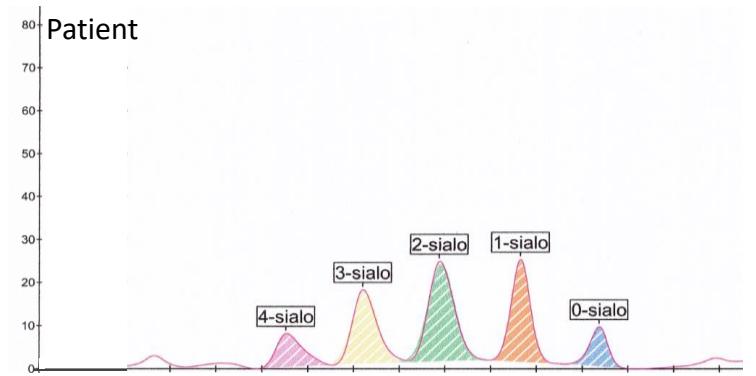
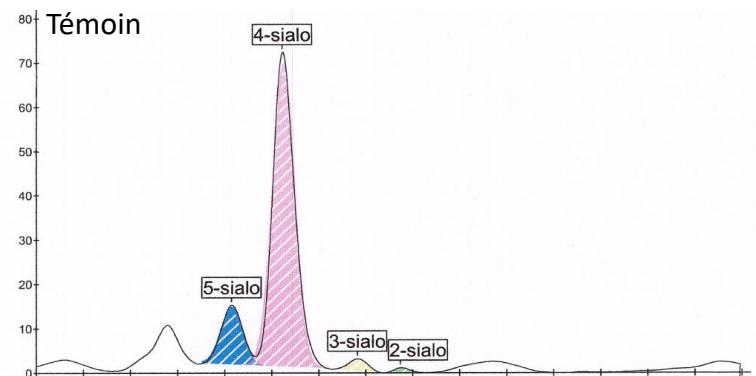
- Les déficits congénitaux de la glycosylation (CDG) sont un ensemble de maladies génétiques rares à l'origine de profils de glycosylation protéique anormaux [1]
- Leur prévalence est estimée à 1/20 000 naissances
- Phénotypes cliniques très variables : retard psychomoteur dans la majorité des cas
- > 160 gènes impliqués dans les CDG (REF) (affectant tous les acteurs du processus de glycosylation) [2]

TMEM165-CDG

- Mutations sur le gène *TMEM165* (CDG-IIk) : retard développemental associé à phénotype osseux particulier (nanisme, scoliose sévère, ostéoporose précoce) [3]
- Perturbation de l'homéostasie du manganèse golgien (*TMEM165* transporteur Ca^{2+}/Mn^{2+}) nécessaire au bon fonctionnement des glycosyltransférases (galactosyltransférases) [4]
- Restauration du défaut de glycosylation par ajout de manganèse et de galactose sur cellules en culture [5]

Cas clinique

- Née en 2021 d'un couple de parents cousins germains d'origine Kabyle avec retard staturopondéral, infections néonatales, cytolysse hépatique, anomalie de l'hémostase, fragilité osseuse (fracture fémorale)
- Mutation homozygote du gène *TMEM165* c.928G>C (p. Ala310Pro)
- Traitement : Manganèse élément ($MnSO_4 \cdot H_2O$) 3mg x 4/jour (1,6mg/kg/jour) augmentation progressive jusqu'à 20mg/jour + D-galactose : 3g x 4/jour (1,6g/kg/jour)



Etude de la O-glycosylation (Chondroïtine sulfate, CS) : profil de la bikunine sérique par Western Blot

-Réapparition des formes lourdes de la bikunine au cours du traitement (Bikunine-CS) témoignant de la restauration des glycosaminoglycanes

Conclusion

- Le traitement manganèse + galactose chez les nourrissons semble restaurer à la fois la N- et la O-glycosylation chez cette patiente
- Attente du bilan neurologique à 18 mois pour suivre l'évolution clinique

Références

- Jaeken J, Péanne R. What is new in CDG? J Inher Metab Dis. 2017 Jul;40(4):569–86
- Freeze HH, Jaeken J, Matthijs G. CDG or not CDG. J Inher Metab Dis. 2022;45:383–5.
- Foulquier F, Amyere M, Jaeken J, Zeevaert R, Schollen E, Race V, et al. *TMEM165* Deficiency Causes a Congenital Disorder of Glycosylation. Am J Hum Genet. 2012 Jul;91(1):15–26.
- Morelle W, Potelle S, Witters P, Wong S, Climer L, Lupashin V, et al. Galactose Supplementation in Patients With *TMEM165*-CDG Rescues the Glycosylation Defects. J Clin Endocrinol Metab. 2017 Apr
- Potelle S, Dulary E, Climer L, Duvet S, Morelle W, Vicogne D, et al. Manganese-induced turnover of *TMEM165*. Biochem J. 2017 Apr 19;474(9):1481–93

Etude de la N-glycosylation par séparation des glycoformes de la transferrine par électrophorèse capillaire sur serum

-Initialement, patient avec profil de CDG de type II (↘ 4-sialo- ↗ 3- 2- 1- 0-sialotransferrine)

-Après 16 mois de traitement → restauration d'un profil quasi-normal