

BIO MED 2024

LES JOURNÉES POUR L'AVENIR DE LA BIOLOGIE MÉDICALE

JEUDI 23 &
VENDREDI 24
MAI 2024

FIRST PRIZE!

**Une suspicion hâtive et potentiellement fatale
d'anomalie congénitale de la glycosylation (CDG) : quand
la génétique permet d'éviter une erreur diagnostique**

Élodie Lebretonchel

Service de biochimie métabolique et nutrition, Hôpital Bichat, AP-HP, Paris

Observations

- NN ♂
- Parents consanguins d'origine Afghane
- J3 : retour domicile, alimentation lait maternel + lait en poudre
- J11 : Réadmission pour vomissements, ictère, hypotonie, hydrocéphalie obstructive, hémorragie cérébelleuse bilatérale d'origine inconnue
- 1 mois : hépatite fulminante

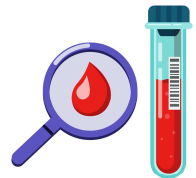


Analyses biologiques

- Dépistage néonatal, analyses infectiologiques, évaluation neurologique → normaux
- Hépatite fulminante sans cholestase caractérisée par :
 - ↗ Aspartate transaminases (AST) à 4199 UI/L
 - ↗ Alanine transaminases (ALT) à 2991 UI/L
 - Hyperammoniémie à 179 $\mu\text{mol/L}$
 - Acidose métabolique (pH 7,06) avec ↗ du trou anionique
 - Hyperlactatémie à 10,1 mmol/L

Hémostase :

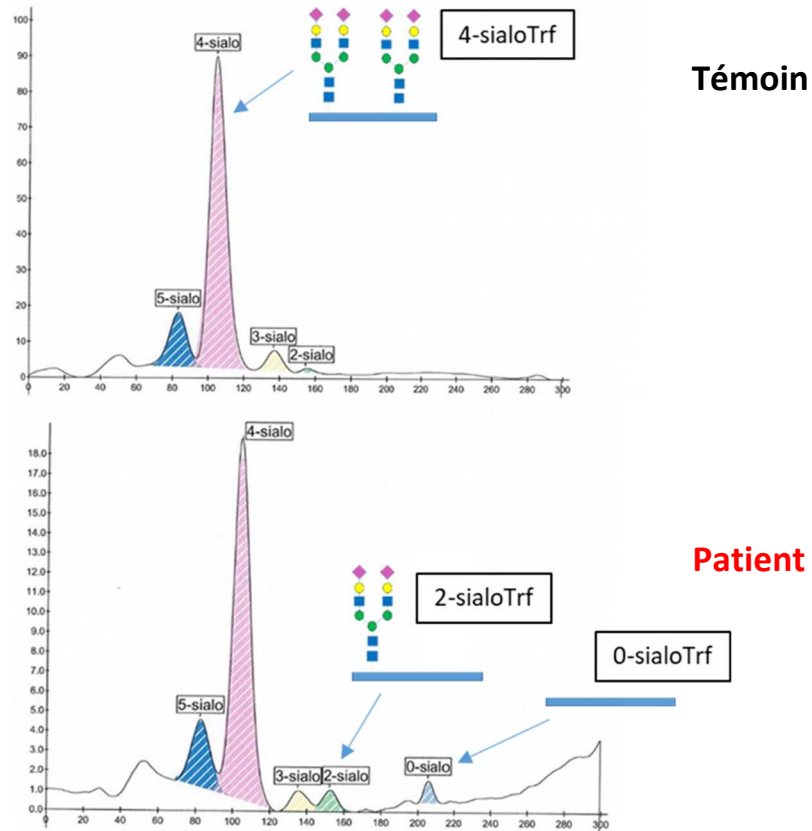
- ↘ Temps de prothrombine (TP) à 57 %
- ↘ Facteur V <5 %
- ↘ Facteur II à 57 %
- ↘ Facteur XI à 17 %
- ↘ Facteur XIII à 27 %
- ↘ Fibrinogène à 0,84 g/L
- ↘ Antithrombine III à 28 %
- ↘ Protéine C à 14 % (N >30 %)



→ Etude de la glycosylation

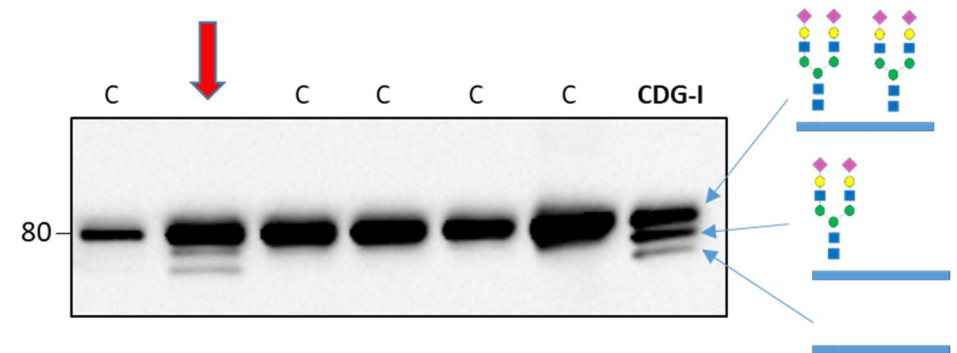
Etude de la glycosylation

Electrophorèse capillaire de la transferrine



→ Profil évocateur d'un CDG de type 1 😊

Western blot de la transferrine



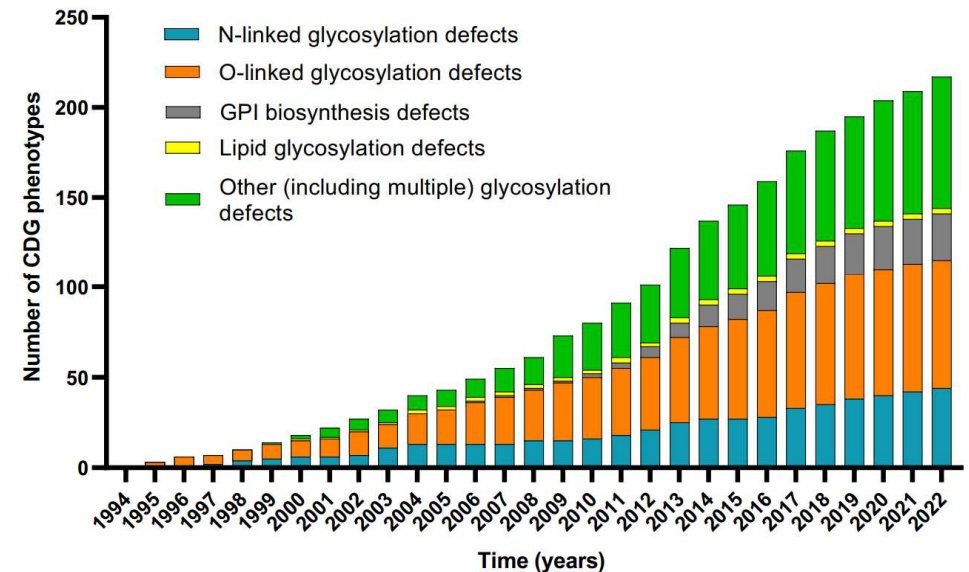
→ Confirme le résultat de l'électrophorèse capillaire 👍

Anomalies congénitales de la glycosylation (CDG)

- Maladies rares d'origine génétique (Jaeken, 1980 🇧🇪)
- Majoritairement autosomiques récessives
- En 2024 > 160 différents CDG (dos Reis Ferreira, 2022)
- Affectent tous les types de glycosylation
- Diagnostic par étude de la sialylation de la transferrine
- Retard psychomoteur et du développement
- Phénotypes très variables

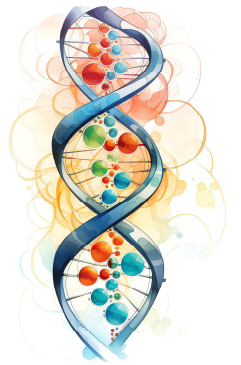


- Très peu de CDG traitables
- Parmi eux, une déficience en mannose-phosphate isomérase (MPI-CDG ou CDG-Ib) peut se manifester par une hépatite fulminante, des troubles digestifs sévères, une coagulopathie...



Analyse génétique

- Séquençage génomique complet
→ variant pathogène homozygote dans gène **ALDOB**
- Responsable de l'intolérance héréditaire au fructose (HFI ou fructosémie), un trouble métabolique héréditaire avec un pronostic favorable lorsqu'il est géré avec un régime sans fructose
- Habituellement, pas de signe clinique avant la diversification alimentaire de l'enfant...



Conclusion

- L'intolérance héréditaire au fructose (HFI) n'a pas été suspectée en raison de l'absence de diversification alimentaire
- Une enquête ultérieure a révélé qu'au domicile, les parents ajoutaient systématiquement du sucre blanc au lait de l'enfant, ce qui a entraîné des décompensations précoces, répétées et potentiellement mortelles de l'HFI



Take home message

- Importance cruciale d'une collaboration étroite entre cliniciens, biochimistes et généticiens devant des présentations sévères et atypiques de maladies métaboliques
- Ici, les phénotypes cliniques et biologiques semblaient indiquer un diagnostic de CDG. Sans un séquençage précoce, un diagnostic erroné aurait été posé 🙄

Remerciements

Antoine Civit ^a , Paul Gueguen ^{a,b} , Helene Blasco ^c , Isabelle Benz-de-Bretagne ^c , Giulia Dingo ^c , Médéric Jeanne ^{a,b} , Sophie Rouxel ^a , Marine Tardieu ^e , Alexandre Raynor ^d , François Labarthe ^{e,f} , Arnaud Bruneel ^{d,g} , Violette Goetz ^e

^a Service de Génétique, Centre Hospitalier Régional Universitaire, Tours, France

^b UMR1253, iBrain, Inserm, University of Tours, Tours, France

^c Laboratoire de biochimie métabolique, Centre Hospitalier Régional Universitaire, Tours, France ^d AP-HP, Biochimie Métabolique et Cellulaire, Hopital Bichat, F-75018 Paris, France

^e Centre de Référence des Maladies Héréditaires du Métabolisme ToTeM, Service de Médecine Pédiatrique, Hopital Clocheville, 49 bv Beranger, Tours, France

^f Inserm UMR1069, Nutrition, Croissance et Cancer, Faculté de Médecine, 10 boulevard Tonnelle, Université François Rabelais de Tours, 37000 Tours, France

^g Inserm UMR1193, Faculté de Pharmacie, Université Paris-Saclay, bâtiment ^ Henri Moissan, 92400 Orsay, France



www.cdg-bichat.com



Références

- [1] N. Seta, A. Barnier, F. Hochedez, M.A. Besnard, G. Durand, Diagnostic value of Western blotting in carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome, *Clin Chim Acta.* 254 (1996) 131–140. [https://doi.org/10.1016/0009-8981\(96\)06379-6](https://doi.org/10.1016/0009-8981(96)06379-6).
- [2] F. Parente, N. Ah Mew, J. Jaeken, B.M. Gilfix, A new capillary zone electrophoresis method for the screening of congenital disorders of glycosylation (CDG), *Clin Chim Acta.* 411 (2010) 64–66. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2009.10.004>.
- [3] A. Čechová, R. Altassan, D. Borgel, A. Bruneel, J. Correia, M. Girard, A. Harroche, B. Kiec-Wilk, K. Mohnike, T. Pascreau, Ł. Pawliński, S. Radenkovic, S. Vuillaumier-Barrot, L. Aldamiz-Echevarria, M.L. Couce, E.G. Martins, D. Quelhas, E. Morava, P. de Lonlay, P. Witters, T. Honzík, Consensus guideline for the diagnosis and management of mannose phosphate isomerase-congenital disorder of glycosylation, *J Inherit Metab Dis.* 43 (2020) 671–693. <https://doi.org/10.1002/jimd.12241>.
- [4] M. Tang, X. Chen, Q. Ni, Y. Lu, B. Wu, H. Wang, Z. Yin, W. Zhou, X. Dong, Estimation of hereditary fructose intolerance prevalence in the Chinese population, *Orphanet J Rare Dis.* 17 (2022) 326. <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02487-3>.
- [5] A. Davit-Spraul, C. Costa, M. Zater, D. Habes, J. Berthelot, P. Broué, F. Feillet, O. Bernard, P. Labrune, C. Baussan, Hereditary fructose intolerance: frequency and spectrum mutations of the aldolase B gene in a large patients cohort from France--identification of eight new mutations, *Mol Genet Metab.* 94 (2008) 443–447. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2008.05.003>.
- [6] S. Bijarnia-Mahay, S. Movva, N. Gupta, D. Sharma, R.D. Puri, U. Kotecha, R. Saxena, M. Kabra, N. Mohan, I.C. Verma, Molecular Diagnosis of Hereditary Fructose Intolerance: Founder Mutation in a Community from India, *JIMD Rep.* 19 (2015) 85–93. https://doi.org/10.1007/8904_2014_374.
- [7] M. Gunduz, Ö. Ünal-Uzun, N. Koç, S. Ceylaner, E. Özyayın, Ç.S. Kasapkara, Molecular and clinical findings of Turkish patients with hereditary fructose intolerance, *J Pediatr Endocrinol Metab.* 34 (2021) 1017–1022. <https://doi.org/10.1515/jpem-2021-0303>.
- [8] M. Ali, P. Rellos, T.M. Cox, Hereditary fructose intolerance, *J Med Genet.* 35 (1998) 353–365. <https://doi.org/10.1136/jmg.35.5.353>.
- [9] T.M. Cox, Aldolase B and fructose intolerance, *FASEB J.* 8 (1994) 62–71. <https://doi.org/10.1096/fasebj.8.1.8299892>.
- [10] B. Giguët, A. Bruneel, S. Vuillaumier Barrot, R. Moirand, E. Bardou Jacquet, Increased carbohydrate deficient transferrin: Whisky or candy?, *JHEP Rep.* 4 (2022) 100494. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2022.100494>.
- [11] E. Quintana, L. Sturiale, R. Montero, F. Andrade, C. Fernandez, M.L. Couce, R. Barone, L. Aldamiz-Echevarria, A. Ribes, R. Artuch, P. Briones, Secondary disorders of glycosylation in inborn errors of fructose metabolism, *J Inherit Metab Dis.* 32 Suppl 1 (2009) S273-278. <https://doi.org/10.1007/s10545-009-1219-4>.
- [12] C. Wicker, C.-J. Roux, L. Goujon, Y. de Feraudy, M. Hully, A. Brassier, C.-M. Bérat, N. Chemaly, A. Wiedemann, L. Damaj, M.-T. Abi-Warde, D. Dobbelaere, A. Roubertie, A. Cano, A. Arion, A. Kaminska, S. Da Costa, A. Bruneel, S. Vuillaumier-Barrot, N. Boddaert, T. Pascreau, D. Borgel, M. Kossorotoff, A. Harroche, P. de Lonlay, Association between acute complications in PMM2-CDG patients and haemostasis anomalies: Data from a multicentric study and suggestions for acute management, *Mol Genet Metab.* 140 (2023) 107674. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2023.107674>.
- [13] T. Pascreau, C. Auditeau, D. Borgel, Hemostatic defects in congenital disorders of glycosylation, *Res Pract Thromb Haemost.* 7 (2023) 100142. <https://doi.org/10.1016/j.rpth.2023.100142>.

FREE!



Symposium international Immunochimie en médecine de laboratoire

Jeudi 20 juin 2024

Novotel Paris centre Tour Eiffel, Amphithéâtre AB
61 Quai de Grenelle, 75015 Paris, France

Inscription gratuite mais obligatoire : sfbc@orange.fr