

Synthèse à destination du médecin traitant

Extraite du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

MPI-CDG

Défaut de glycosylation des glycoprotéines par déficit en
phosphomannose isomérase

Août 2022

Filières de Santé Maladies Rares
G2M et Filfoie



Sommaire

1.	Présentation clinico-biologique	3
2.	Diagnostic et dépistage	4
3.	Traitement.....	4
4.	Evolution.....	4
5.	Liste des coordonnées des centres de référence et de compétence	5

Synthèse à destination du médecin traitant

Le déficit congénital de glycosylation en phosphomannose isomérase (MPI-CDG, anciennement CDG-Ib ou encore déficit en phosphomannose isomérase (PMI), déficit en mannose phosphate isomérase, syndrome du Lac-Saint-Jean-Saguenay) (OMIM 602579) est un trouble de la N-glycosylation des protéines. Il se caractérise par un déficit en phosphomannose isomérase causé par des variants pathogènes du gène MPI (mannose phosphate isomérase) sur le bras long du chromosome 15. La présentation clinique du MPI-CDG est différente des autres CDG car les patients ont principalement des hypoglycémies, des manifestations gastro-intestinales et hépatiques alors qu'ils ne présentent pas d'atteinte neurologique ni de retard mental. C'est également l'un des rares sous-types de CDG traitable par voie orale (par du mannose) avec une efficacité prouvée.

1. Présentation clinico-biologique

Les symptômes de la maladie apparaissent dans la grande majorité des cas avant l'âge de deux ans.

Les patients présentent des hypoglycémies, des vomissements et une diarrhée chronique (reflet de l'atteinte gastro-intestinale), une atteinte hépatique (élévation des transaminases, hépatomégalie ferme, hypertension portale), et une atteinte hématologique (troubles de l'hémostase, thrombose).

Les manifestations digestives sont fréquentes et constituent souvent les symptômes initiaux du MPI-CDG. Elles se traduisent par des vomissements récurrents et par une diarrhée avec hypoalbuminémie (une entéropathie exsudative doit être suspectée chez des enfants présentant des œdèmes et une hypoalbuminémie, sans protéinurie ni altération des fonctions de synthèse hépatique). Le diagnostic est confirmé par une augmentation de l'excrétion fécale d'alpha-1 antitrypsine (A1AT), c'est à dire une élévation de la clairance de l'A1AT, calculée à partir des taux sériques et fécaux de l'A1AT.

L'atteinte hépatique dans le MPI-CDG est l'une des caractéristiques des marqueurs majeurs de la maladie. Il est noté le plus souvent de discrètes anomalies du bilan hépatique (augmentation des ALAT et ASAT) et une hépatomégalie. La constitution progressive d'une fibrose hépatique est responsable de l'apparition d'une hypertension portale et de ses complications : splénomégalie avec hypersplénisme, varices œsophagiennes pouvant se compliquer d'hémorragie digestive, syndrome hépato-pulmonaire avec désaturation et syndrome porto-pulmonaire (HTAP) pouvant provoquer des malaises.

L'hypoglycémie est fréquemment associée et peut être une manifestation initiale, parfois isolée. Elle est le plus souvent liée à un hyperinsulinisme (HI), bien que le taux d'insuline puisse être normal chez certains patients. La sévérité des épisodes hypoglycémiques est hétérogène, allant d'une hypoglycémie asymptomatique à une hypoglycémie sévère accompagnée de convulsions. Les symptômes peuvent être présents dès la naissance.

D'autres manifestations endocriniennes sont parfois observées dans le MPI-CDG de façon beaucoup plus rare, telle qu'une hypothyroïdie périphérique.

L'atteinte neurologique dans le MPI-CDG n'est pas habituelle.

2. Diagnostic et dépistage

Le dépistage de MPI-CDG repose sur la mise en évidence de formes hypoglycosylées de la transferrine dans le sérum (profil de la transferrine anormal). Les méthodes classiques de dépistage sont l'isoélectrofocalisation de la transferrine (TIEF), la détermination de la CDT (carbohydrate-déficient transferrin) ou le Western-blot, dans un laboratoire expérimenté. Ces analyses sont rapides et sensibles mais non spécifiques du MPI-CDG car elles permettent de dépister d'autres CDG affectant la N-glycosylation.

Le diagnostic de MPI-CDG peut être confirmé par la mesure de l'activité de l'enzyme PMI dans des leucocytes fraîchement isolés à partir de sang prélevé sur EDTA acheminé en moins de 24 heures à température ambiante ou à partir de fibroblastes cutanés.

Le diagnostic de MPI-CDG doit obligatoirement être confirmé par l'analyse du gène MPI chez le patient et chez ses parents par séquençage Sanger ou par les techniques de séquençage à haut débit ou NGS (Next Generation Sequencing).

Les mesures d'activité PMI et le séquençage du gène sont réalisés dans un laboratoire de Biologie Médicale de Référence des anomalies de la glycosylation, respectivement en Biochimie et en Génétique à l'hôpital Bichat Claude Bernard à Paris (LBMR, JO 15/07/21), au CHU de Lyon HCL - GH Est (BRON), et au CHU de Lille.

3. Traitement

Le traitement par mannose par voie orale est crucial car il permet de traiter les symptômes digestifs, les anomalies de l'hémostase et les hypoglycémies, mais il ne traite pas l'atteinte hépatique. Il doit être réalisé par un centre de référence.

La dose recommandée de mannose varie entre 150 et 170 mg/kg/prise, trois à cinq fois par jour. Il s'agit d'une préparation magistrale réalisée en pharmacie de ville.

Au diagnostic, la sévérité des symptômes digestifs (diarrhée chronique, vomissements récurrents, dénutrition) peut nécessiter une alimentation par voie parentérale et de façon transitoire une supplémentation en albumine par voie intraveineuse.

L'acide salicylique et les anti-inflammatoires non stéroïdiens doivent être contre indiqués chez tout patient porteur d'un MPI-CDG, à haut risque de développer une HTP.

4. Evolution

La fibrose hépatique n'est pas réversible sous mannose, et l'hypertension portale qui en résulte est susceptible de progresser. Pour cette raison une surveillance hépatique à vie est nécessaire pour dépister les complications de cette hypertension portale. En cas d'arrêt ou de mauvaise observance du traitement par mannose, des épisodes thromboemboliques peuvent survenir, ainsi que la reprise des symptômes digestifs et des hypoglycémies.

5. Liste des coordonnées des centres de référence et de compétence

Pour la prise en charge des Maladies Héréditaires du Métabolisme :

CENTRES MALADIES RARES « MALADIES HEREDITAIRES DU METABOLISME » DE LA FILIERE G2M

CR coordonnateur : Hôpital Timone - AP-HM - Marseille - Pr CHABROL Brigitte

Centres de référence constitutifs :

CR - Hospices Civils de Lyon - Dr GUFFON Nathalie

CR - Hôpital J.de Flandre - CHU Lille - Dr DOBBELAERE Dries

CR - CHU de Nancy - Pr FEILLET François

CR - Hôpital Necker - APHP - Paris - Pr de LONLAY Pascale

CR - Hôpital Pitié-Salpêtrière – APHP - Paris - Dr MOCHEL Fanny

CR - CHU de Toulouse - Dr BROUE Pierre

CR - CHU de Tours - Pr LABARTHE François

Centres de compétence :

CC - CHU Angers - Dr BARTH Magalie

CC - CHU Amiens - Dr MORIN Gilles

CC - CHU Besançon - Dr ALTUZARRA Cécilia

CC - CHU Bordeaux - Dr LAMIREAU Delphine

CC - CHU Brest - Dr DE SACAZE Elise

CC - CHU Caen Côte de Nacre - Dr ARION Alina

CC - CHU Dijon - Pr HUET Frédéric

CC - CHU Grenoble - Dr BESSON Gérard

CC - CHU Lille - Dr MOREAU Caroline

CC - CHU Limoges - Dr LAROCHE Cécile

CC - AP-HM - Marseille - Pr LANCON Christophe

CC - CHU Montpellier - Dr ROUBERTIE Agathe

CC - CHU Reims - Pr BEDNAREK Nathalie

CC - CHU Rennes - Dr DAMAJ Léa

CC - CHU Nantes - Dr KUSTER Alice

CC - CHU Poitiers - Dr GILBERT-DUSSARDIER Brigitte

CC - CHU Rouen - Dr TORRE Stéphanie

CC - CHU Saint-Etienne - Dr GAY Claire

CC - CHU Strasbourg - Dr ANHEIM Mathieu

CC - Hôpitaux Universitaires de Strasbourg - Dr ABI WARDE Marie-Thérèse

Pour les centres prenant en charge la partie hépatologique :

CENTRES MALADIES RARES « AVB et cholestases génétiques » DE LA FILIERE Filfoie

- Service d'hépatologie pédiatrique, Hôpital Bicêtre
- Service d'hépatogastro-nutrition pédiatrique, Lyon
- Service d'hépatogastro-nutrition pédiatrique, Lille
- Service d'hépatogastro-nutrition pédiatrique, Marseille
- Service d'hépatologie pédiatrique et maladies héréditaires du métabolisme, Toulouse

Pour la prise en charge de ces patients sur le versant de l'hémostase :

Centre de ressources et de compétences MHC, maladies hémorragiques constitutionnelles
<https://mhemo.fr/parcours-patients/trouver-un-centre/>

Pour la prise en charge de ces patients sur la partie gynécologie :

Centre de référence des pathologies gynécologiques rares
<http://www.firendo.fr/annuaire-des-membres-de-la-filiere/>