

MPI-CDG

Défaut de glycosylation des glycoprotéines par déficit en phosphomannose isomérase

Filières de Santé Maladies Rares

G2M et Filfoie



Août 2022



SOMMAIRE

○	1. LISTE DES ABRÉVIATIONS	4
○	2. PRÉAMBULE	6
○	3. MÉTHODE D'ÉLABORATION DU PNDS	6
	3.1 REVUE SYSTEMATIQUE DE LA LITTÉRATURE ET REDACTEURS	6
	3.2 LIENS D'INTERETS	7
○	4. SYNTHÈSE POUR LE MÉDECIN TRAITANT	7
	PRESENTATION CLINICO-BIOLOGIQUE	8
	DIAGNOSTIC ET DEPISTAGE	8
	TRAITEMENT	9
○	5. HISTORIQUE	9
○	6. PRÉVALENCE	10
○	7. PHYSIOPATHOLOGIE	10
○	8. PRÉSENTATION CLINIQUE	11
	8.1 DESCRIPTION DE LA MALADIE	12
	8.2 ATTEINTE GASTRO-INTESTINALE	12
	8.3 ATTEINTE HEPATIQUE	12
	8.4 ATTEINTE ENDOCRINIENNE	13
	8.5 ATTEINTE HEMATOLOGIQUE ET TROUBLES DE L'HEMOSTASE	14
	8.6 AUTRES ATTEINTES D'ORGANES	14
	8.6.1 <i>Atteinte neurologique</i>	14
	8.6.2 <i>Atteinte rénale</i>	15
	8.6.3 <i>Atteinte cardiaque</i>	15
	8.6.4 <i>Atteinte immunologique</i>	15
	8.7 ATTEINTE ANTENATALE ET DYSMORPHIE	15
○	9. DIAGNOSTIC	15
	9.1 DEPISTAGE PAR ISOELECTROFOCALISATION ET/OU WESTERN-BLOT	15
	9.2 CONFIRMATION DIAGNOSTIQUE	16
	9.2.1 <i>Test enzymatique de confirmation</i>	17
	9.2.2 <i>Analyse génétique de confirmation</i>	17
	9.3 DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	18
	9.4 CONSEIL GENETIQUE	18
○	10. TRAITEMENT	19
	10.1 EVALUATION INITIALE AVANT MISE SOUS TRAITEMENT	19
	10.2 TRAITEMENT PAR MANNOSE	19
	10.2.1 <i>Objectifs du traitement</i>	19
	10.2.2 <i>Mode d'action du mannose</i>	19
	10.2.3 <i>Pharmacocinétique du mannose</i>	19
	10.2.4 <i>Posologie initiale et adaptation des doses</i>	19
	10.2.5 <i>Efficacité du traitement par mannose</i>	20
	10.2.6 <i>Effets secondaires</i>	20

10.2.7	<i>Observance</i>	20
10.2.8	<i>Disponibilité du traitement</i>	21
10.3	TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES.....	21
10.3.1	<i>Hypoglycémie</i>	21
10.3.2	<i>Thrombose et risque hémorragique</i>	21
10.3.3	<i>Entéropathie</i>	22
10.4	PRISE EN CHARGE DE L'HYPERTENSION PORTALE	22
10.5	CAS PARTICULIERS	23
10.5.1	<i>Chirurgie</i>	23
10.5.2	<i>Neurologie</i>	23
10.5.3	<i>Fièvre, vaccinations, médicaments</i>	23
10.5.4	<i>Grossesse, Contraception, Tératogénicité du mannose</i>	24
○	11. SURVEILLANCE DES PATIENTS ATTEINTS DE MPI-CDG	26
11.1	EXAMENS DE SURVEILLANCE	26
	<i>Evaluation clinique</i> :	26
	<i>Evaluation biologique</i> :.....	26
	<i>Evaluation en imagerie et en endoscopie</i> :.....	26
11.2	RYTHME DE SUIVI	27
11.3	PROFESSIONNELS IMPLIQUES (INCLUANT ROLE DU MEDECIN TRAITANT).....	29
○	12. TRANSITION ET TRANSFERT DE PRISE EN CHARGE A L'AGE ADULTE	29
○	13. EDUCATION ET INFORMATION DES PATIENTS ET DE L'ENTOURAGE	30
○	14. RÔLE DES ASSOCIATIONS DE PATIENTS ET DES SITES INSTITUTIONNELS	31
○	ANNEXE 1 : EVALUATION PRECONCEPTIONNELLE ET EN COURS DE GROSSESSE	32
○	ANNEXE 2. LISTE DES PARTICIPANTS REDACTEURS	33
○	ANNEXE 3. LISTE DES COORDONNEES DES CENTRES DE REFERENCE ET DE COMPETENCE	35
○	ANNEXE 4. LISTE DES LABORATOIRES DE DIAGNOSTIC	37
○	ANNEXE 5. LISTE DES ASSOCIATIONS DE PATIENTS	38
○	ANNEXE 6. BIBLIOGRAPHIE	39

○ 1. LISTE DES ABRÉVIATIONS

A1AT	Alpha-1 antitrypsine
ADN	Acide désoxyribonucléique
ALD	Affection de longue durée
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
ALAT	Alanine aminotransférase
AT	Antithrombine
ASAT	Aspartate aminotransférase
Ca	Calcium
CDG	Congenital Disorder of Glycosylation
CDT	Carbohydrate Deficient Transferrin
CIVD	Coagulation Intra-Vasculaire Disséminée
CSC	Connaitre les syndromes cérébelleux
DIU	Dispositif intra-utérin
DFG	Débit de filtration glomérulaire
EDTA	Acide éthylènediaminetétraacétique
ETP	Education thérapeutique du patient
FILFOIE	Filière de Santé Maladies Rares du Foie de l'Adulte
FOGD	Fibroskopie œsogastroduodénale
Fru-6-P	Fructose-6-phosphatase
FSH	Hormone folliculo-stimulante
FXI	Facteur XI
G2M	Groupement des maladies héréditaires du métabolisme
GDP	Guanosine diphosphate
GGT	Gamma-glutamyl transférase
GH	Growth hormone
HGPO	Hyperglycémie provoquée par voie orale
HI	Hyperinsulinisme
HTAP	Hypertension artérielle pulmonaire
HTP	Hypertension portale
HSV	Herpes Simplex Virus
IgG	Immunoglobuline G
IGF-1	Insulin-like Growth Factor One
IGFBP-3	Insulin-like Growth Factor Binding Protein-3
Kg	kilogramme
LH	Hormone lutéinisante
MPI	Gène codant la phosphomannose isomérase (ou mannose phosphate isomérase)
MPI-CDG	Déficit en phosphomannose isomérase (ou mannose phosphate isomérase). Les différents CDG sont nommés par le nom du gène suivi d'un tiret et de l'acronyme CDG
mg	Milligramme

Mg	Magnésium
NADP	Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
NFS	Numération formule sanguine
NGS	Next Generation Sequencing
Ph	Phosphate
PMI	Enzyme phosphomannose isomérase
PMM2	Phosphomannomutase 2
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
SAL	Sérum anti-lymphocytaire
T4	Thyroxine
TBG	Globuline liant la thyroxine
TCA	Temps de céphaline avec activateur
TGO	Aspartate aminotransférase
TGP	Alanine aminotransférase
TIEF	Isoélectrofocalisation de la transferrine
TP	Taux de prothrombine
TSH	Thyroid-stimulating hormone
μmol	Micromol

○ 2. PRÉAMBULE

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique et le parcours de soins d'un patient atteint d'une maladie admise en ALD au titre de l'ALD 17 : le déficit en phosphomannose isomérase (PMI), ou *MPI*-CDG, lié à des mutations dans le gène *MPI*. Le *MPI*-CDG fait partie du groupe des déficits de la glycosylation des glycoprotéines.

Un PNDS a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie afin d'améliorer la qualité de vie des patients et de leur entourage.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'Assurance Maladie) en concertation avec le médecin spécialiste et le patient notamment au moment d'établir le protocole de soins soumis ensuite au médecin conseil, dans le cadre d'une demande d'exonération du ticket modérateur.

Un PNDS ne peut cependant pas être un protocole appliqué de façon stricte à tous les patients, car il doit être adapté à chaque patient avec leurs spécificités, leurs comorbidités, leurs tolérances thérapeutiques, leur prise en charge hospitalière, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des prises en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Ce protocole reflète cependant la structure essentielle de prise en charge d'un patient atteint de *MPI*-CDG. Il devra être mis à jour régulièrement en fonction des données nouvelles validées.

○ 3. MÉTHODE D'ÉLABORATION DU PNDS

3.1 Revue systématique de la littérature et rédacteurs

Le présent PNDS a été établi selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr).

Des experts français de spécialités différentes ont été réunis pour l'élaboration de ce PNDS, représentant plusieurs filières de maladies rares (G2M, FILFOIE, FIRENDO, MHEMO), incluant différents centres de référence et compétence de l'ensemble du territoire français, dont des experts en métabolisme pour enfants et adultes, des experts en hépatologie et gastro-entérologie, des experts en hématologie clinique et en hématologie biologique, des experts en pathologies gynécologiques rares, des généticiens, des biochimistes, un médecin généraliste et des associations de famille (voir paragraphes 17, 18, 19).

Le travail a été réparti entre les différents groupes d'experts : cliniciens et biologistes de différentes spécialités qui ont examiné la littérature, collecté les données et rédigé les résumés et recommandations finaux portant sur les sujets indiqués dans le plan du PNDS : atteinte gastro-intestinale, atteinte hépatique, atteinte endocrinienne, atteinte hématologique et troubles de l'hémostase, autres atteintes d'organes, diagnostic et traitement, évolution et pronostic. L'ensemble des chapitres, notamment les recommandations cliniques et les examens à réaliser, ont été basés sur une analyse critique de la littérature tant nationale qu'internationale et sur l'expérience clinique et biologique des rédacteurs. Les recommandations ont été ensuite débattues entre les auteurs afin de

parvenir à un consensus lors de conférences téléphoniques mensuelles réunissant l'ensemble des rédacteurs.

Le PNDS a ensuite été relu par différents relecteurs cliniciens et biologistes des différentes filières, deux médecins généralistes, un urgentiste, et deux associations de famille.

Les lignes directrices ont suivi celles du groupe d'experts CDG international sur le *MPI*-CDG dans le plan d'action de MetabERN. Plusieurs rédacteurs de ce PNDS ont participé à l'élaboration des recommandations et des guidelines européennes en 2019 et 2020 (1). Ce PNDS diffère essentiellement dans la précision de la prise en charge des patients, essentiellement sur le plan hépatique puisqu'il a été fait en inter-filières, alors que MetabERN a réuni essentiellement des métaboliciens et des biologistes.

La revue systématique de la littérature a été réalisée en utilisant principalement la base de données médicales PubMed et les mots clés suivants : « CDG-Ib », « *MPI*-CDG », « CDG syndrome type Ib », « CDG1B », « glycosylation disorder type Ib », « CDG type Ib », « Phosphomannose isomerase deficiency », « congenital disorder of glycosylation », « *MPI* », « *PMI* », « syndrome du lac Saint-Jean ».

Nous avons identifié 79 articles dans la base de données PubMed. Ils contenaient principalement des informations sur la présentation clinique, mais certains étaient axés sur la thérapeutique, la génétique, la physiopathologie et les modèles animaux. La plupart des articles reposaient sur une description de cas ou de cohortes, comme c'est le cas pour la plupart des maladies rares. Les avis d'experts ont permis la critique de ces publications avant leur acceptation dans le PNDS.

Enfin, les auteurs de ce PNDS ont publié une série de 9 patients avec un *MPI*-CDG, décrivant la présentation clinique et l'évolution sous traitement par mannose des patients français (2). Il s'agit de la première série publiée démontrant l'intérêt du traitement par mannose à long terme et les complications à l'arrêt du traitement. Il s'agit d'une maladie très rare mais probablement sous-diagnostiquée et pourtant sévère mais traitable.

L'élaboration de ce PNDS a bénéficié d'un financement DGOS.

3.2 Liens d'intérêts

Les auteurs de ce PNDS ne déclarent pas de conflit d'intérêt.

○ 4. SYNTHÈSE POUR LE 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.

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.

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-deficient 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.

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.

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. HISTORIQUE

Les premiers patients chez lesquels un diagnostic de déficit en phosphomannose isomérase (PMI), ou MPI-CDG, lié à des mutations dans le gène *MPI*, ont été rapportés en 1980 (3). Pelletier *et al.* ont décrit un nouveau syndrome chez quatre nourrissons originaires de la région du lac Saint-Jean (Québec) présentant une diarrhée réfractaire, des vomissements, un anasarque, une hépatomégalie, une hypoglycémie et une malnutrition au cours des trois premiers mois de vie (4). C'est en 1998 que Niehues *et al.* et Schollen *et al.* ont identifié un déficit en PMI sur les plans biochimique et moléculaire chez un enfant de 6 ans atteint d'entéropathie exsudative, de vomissements et de troubles de la

coagulation. Ils ont également montré l'efficacité clinique et biochimique de l'administration de mannose (5, 6).

○ 6. PRÉVALENCE

Le MPI-CDG est une maladie très rare de transmission autosomique récessive. Une quarantaine de cas ont été décrits jusqu'à présent dans le monde. La prévalence n'est pas connue, mais cette pathologie est probablement sous-diagnostiquée.

L'âge des patients aux premiers symptômes varie de la naissance à l'âge adulte.

○ 7. PHYSIOPATHOLOGIE

La PMI est une enzyme principalement cytosolique qui catalyse l'interconversion du fructose-6-phosphate en mannose-6-phosphate (figure 1A), une des premières étapes de la biosynthèse du GDP-mannose, un nucléotide sucre, indispensable à la biosynthèse des N-glycannes.

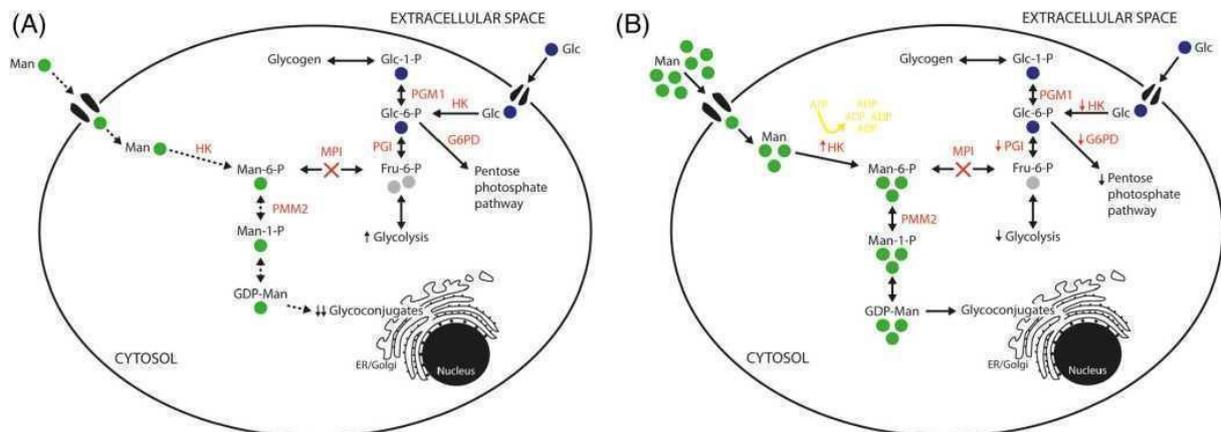


FIGURE 1 | Schéma du métabolisme du mannose dans une cellule déficiente en PMI. (A) : Le déficit en PMI provoque un blocage métabolique dans la voie endogène de biosynthèse du mannose. Dans le cadre d'une alimentation normale, le mannose exogène ne suffit pas à maintenir des concentrations de mannose intracellulaire suffisante (moins de 10 $\mu\text{mol/L}$ chez les patients atteints de MPI-CDG contre 50–100 $\mu\text{mol/L}$ chez les individus sains) et entraîne une N-hypoglycosylation des protéines. (B): Le déficit enzymatique peut être contourné par la supplémentation en mannose. RE, réticulum endoplasmique ; Fru-6-P, fructose-6-phosphate ; HK, hexokinase ; G6PD, glucose-6-phosphate déshydrogénase ; GDP-Man, guanosine diphosphate mannose ; Glc, glucose ; Glc-1-P, glucose-1-phosphate ; Glc-6-P, glucose-6-phosphate ; Man, mannose ; Man-1-P, mannose-1-phosphate ; Man-6-P, mannose-6-phosphate ; PMI (ou MPI), phosphomannose isomérase ; PGI, phosphoglucose isomérase ; PGM1, phosphoglucomutase 1 ; PMM2, phosphomannomutase 2.

Schéma issu de la publication des guidelines en anglais : Consensus guideline for the diagnosis and management of mannose phosphate isomerase-congenital disorder of glycosylation, Anna Čechová et al.

Le mannose, un épimère du glucose, est généré par deux voies métaboliques : la voie endogène où intervient la PMI et la voie exogène utilisant le mannose contenu dans l'alimentation (présent dans les oranges, pommes, pêches, caroubes) (7-11). Le déficit en mannose-6-phosphate résultant d'un déficit en PMI, entraîne une altération de la N-glycosylation des protéines (5), le mannose exogène n'étant pas suffisant pour assurer les besoins métaboliques dans des conditions alimentaires normales.

Les concentrations plasmatiques de mannose chez les patients atteints de MPI-CDG sont inférieures à 10 µmol/L (13) contre 50 à 100 µmol/L chez les individus en bonne santé (12). Cependant, le déficit enzymatique peut être thérapeutiquement contourné par une supplémentation orale en mannose (5, 13). La supplémentation en mannose par voie orale a permis de normaliser les signes cliniques et biochimiques de la maladie sans effets secondaires majeurs dans le cadre du MPI-CDG (figure 1B) (5). La possibilité de produire du GDP-mannose dans les neurones, même en faible quantité, pourrait expliquer l'absence d'atteinte neurologique dans le MPI-CDG (14).

Le MPI-CDG ne provoque pas d'accumulation de substrats toxiques, car le fructose-6-phosphate est un intermédiaire de la voie glycolytique (figure 1A).

○ 8. PRÉSENTATION CLINIQUE

La description des différentes atteintes d'organes est résumée dans la figure 2.

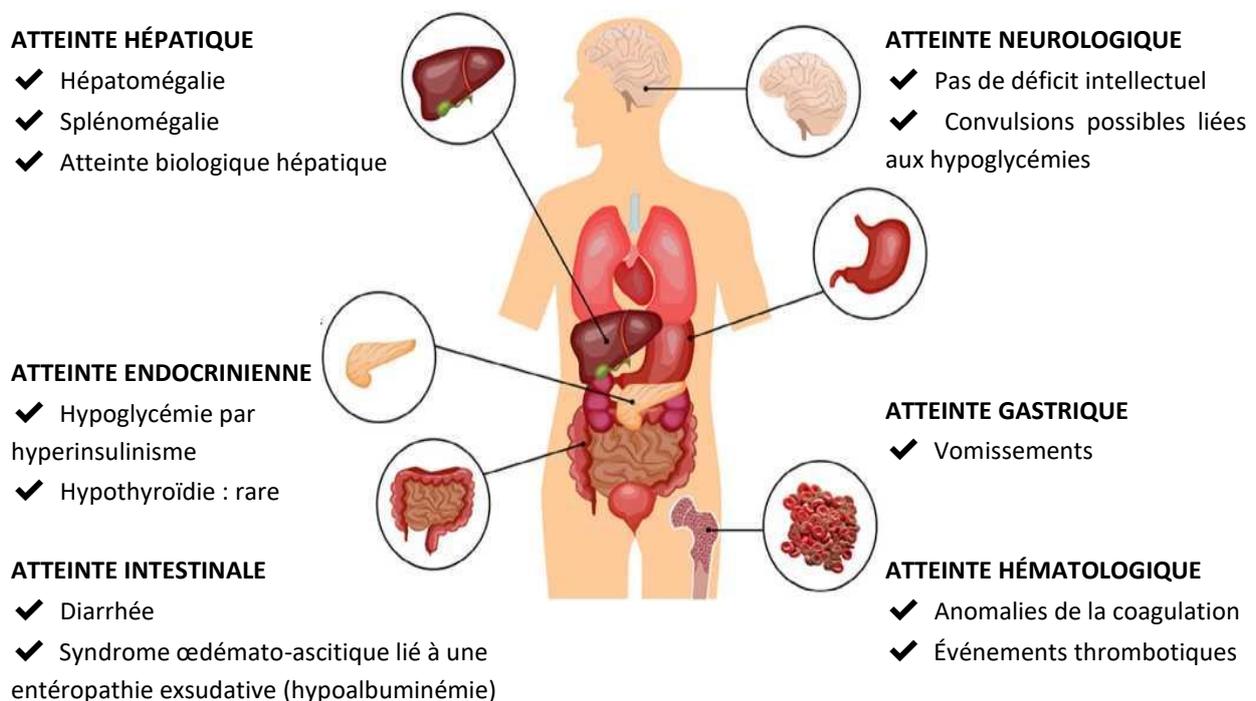


FIGURE 2 | Caractéristiques cliniques et anomalies biologiques les plus fréquentes dans le MPI-CDG. La triade classique des symptômes dans le MPI-CDG associe des symptômes digestifs, hépatiques et endocriniens, alors que l'atteinte neurologique est absente. La figure présente la liste des symptômes les plus courants avant le traitement par mannose.

8.1 Description de la maladie

Les symptômes de la maladie apparaissent dans la grande majorité des cas avant l'âge de deux ans. Rarement ils peuvent se manifester à l'adolescence ou à l'âge adulte (1, 2, 15, 16).

Les symptômes associent principalement une atteinte gastro-intestinale (vomissements, entéropathie exsudative), des hypoglycémies, une atteinte hépatique (élévation des transaminases, hépatomégalie ferme), un retard de croissance lié à la dénutrition, et une atteinte hématologique (troubles de l'hémostase, thrombose).

Plusieurs patients sont décédés précocement, alors que le diagnostic n'était pas connu et le traitement non initié (3, 4).

8.2 Atteinte gastro-intestinale

Les symptômes gastro-intestinaux sont fréquents, et sont souvent le point d'appel clinique initial dès les premiers mois de vie. Ils ont également été décrits chez des patients plus âgés (16). La diarrhée est le symptôme le plus fréquent, souvent associé à des vomissements (2, 3, 16-20). Ces signes digestifs peuvent être intermittents (17, 21-24).

La diarrhée est liée à une entéropathie exsudative secondaire à une augmentation de la perméabilité de la barrière intestinale ou à des lymphangiectasies (4, 18, 25-28). L'entéropathie a été explorée chez quelques patients avec une augmentation de l'excrétion fécale de l'A1AT (17, 19, 22).

Lorsque des biopsies duodénales sont réalisées, elles peuvent révéler une atrophie villositaire (4, 7, 18, 26, 27, 29) ou des lymphangiectasies (4, 18, 26, 27). Cependant, les biopsies duodénales peuvent être normales, même chez les patients atteints d'entéropathie exsudative (16, 21, 22).

Lorsque cette entéropathie exsudative est sévère, elle peut entraîner une hypoalbuminémie à l'origine d'un syndrome œdémateux ascitique (3-5, 17, 18, 21, 22, 26, 27, 30, 31). Cette perte protidique digestive peut majorer le risque thrombotique.

Une stéatorrhée a pu être signalée dans quelques cas (26, 27).

Les troubles gastro-intestinaux entraînent souvent une malnutrition et un retard de croissance indiquant parfois une nutrition entérale ou parentérale (4, 31)(18, 21).

8.3 Atteinte hépatique

L'hépatomégalie est le signe clinique le plus fréquent de l'atteinte hépatique et peut être identifiée précocement. Elle est parfois associée à une splénomégalie qui peut apparaître de façon retardée. La principale complication est le développement d'une hypertension portale (HTP), qui doit être dépistée régulièrement (2, 31). La reconnaissance de l'HTP s'appuie sur l'apparition de signes cliniques (splénomégalie, circulation veineuse collatérale abdominale, télangiectasies, ou première hémorragie digestive haute révélatrice), des signes radiologiques (signes échographiques avec flux porte inversé, épaissement du petit épiploon, paroi gastrique épaissie, splénomégalie et anastomoses spontanées porto-systémiques), et des signes biologiques d'hypersplénisme dont la première manifestation est la diminution progressive des plaquettes. Lorsque des signes d'HTP apparaissent, il faut référer le patient à une équipe spécialisée en hépatologie pour évaluer l'indication d'une première endoscopie digestive à la recherche de varices œsogastriques, d'ectasie vasculaire antrale et/ou d'ulcère, rechercher éventuellement des varices rectales et dépister d'autres complications possibles (syndrome porto-pulmonaire avec hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) et syndrome hépato-pulmonaire) (2, 3, 32).

Aucun cas d'HTAP n'a été décrit pour le moment dans la littérature dans le cadre du MPI-CDG. En revanche, un cas avec un syndrome hépatopulmonaire lié à l'HTP, sans insuffisance hépatique, a été rapporté comme ayant indiqué une transplantation hépatique (32). La transplantation hépatique a entraîné, chez ce patient, une amélioration clinique globale, la régression du syndrome hépatopulmonaire et la normalisation du profil de glycosylation de la transferrine. Cependant, l'activité enzymatique leucocytaire de la PMI et la glycosylation des glycoprotéines de synthèse non hépatique (IgG) sont restées déficientes indiquant donc une normalisation de la glycosylation des protéines produites par le greffon mais pas celle des autres protéines (32).

L'élévation des transaminases est fréquente mais généralement modérée (1,5 à 5 fois la limite supérieure de la normale). Ce taux peut atteindre jusqu'à 30 à 40 fois les valeurs normales au diagnostic (2, 3, 17, 32). Les transaminases peuvent aussi être normales malgré une atteinte hépatique (3, 4, 24, 33). Les taux de gamma-glutamyl transférase (GGT) et de bilirubine sont souvent normaux.

L'hypoglycémie et les anomalies de l'hémostase sont fréquentes au moment du diagnostic (avant le début du traitement) mais résultent des anomalies de la glycosylation systémique plutôt que d'une insuffisance hépatique. L'hypoalbuminémie n'est pas non plus liée à une insuffisance hépatique, mais en rapport avec une entéropathie exsudative. Ces anomalies biologiques se normalisent après traitement par mannose (2). La biopsie hépatique, lorsqu'elle est réalisée, montre des lésions de type fibrose hépatique congénitale (3, 4, 17-20, 22, 26, 28-31, 34-36) et parfois une minime stéatose qui n'est souvent pas identifiée à l'échographie (19, 27, 36). La fibrose hépatique congénitale est caractérisée par un excès de structures biliaires dilatées et dystrophiques évocateur de « malformation de la plaque ductale » (17, 18, 22, 29-31). Ces lésions histologiques sont en lien avec des anomalies congénitales/développementales des canaux biliaires, et ne régressent pas sous traitement par mannose. Certains patients ayant une fibrose hépatique peuvent développer une HTP progressive malgré le traitement par mannose (2, 30, 31).

8.4 Atteinte endocrinienne

Les hypoglycémies sont fréquentes (2, 4, 7, 16-18, 20, 21, 26, 29, 31, 33, 37-40). Elles sont principalement observées dans les premières années de vie. Elles peuvent être asymptomatiques ou provoquer des convulsions et/ou des malaises. Elles peuvent être le seul point d'appel de la maladie (38-40). Les hypoglycémies sont essentiellement liées à un hyperinsulinisme (HI) dont le mécanisme est encore mal compris. Les hypothèses évoquées incluent l'hypoglycosylation de récepteurs membranaires impliqués dans la sécrétion de l'insuline tel que SUR1 (41). Certains patients ont cependant présenté une hypoglycémie sans hyperinsulinisme (7, 21).

Un arrêt ou un ralentissement de la croissance staturale a été rapporté chez plusieurs patients, lié à une diminution des taux d'IGF-1, d'IGFBP-3 et de SAL (sous unité acide labile) (2, 33, 42). Les taux d'IGF1 semblent corrélés au profil de glycosylation et au traitement par mannose (42).

Une hypothyroïdie périphérique n'a été rapportée que chez un patient (17). Les taux de TSH, T4 et TBG sont le plus souvent normaux (7, 17, 21, 26, 39).

Un retard pubertaire a été rapporté chez de rares patientes (2), qui ont finalement démarré spontanément leur puberté à 14 et 15 ans. Les hormones gonadotropes étaient normales pour l'âge, évoquant une origine centrale.

Les taux d'hormones GH (*growth hormone*), cortisol, hormone lutéinisante [LH], hormone folliculo-stimulante [FSH], estradiol, testostérone), lorsqu'ils étaient mentionnés, étaient normaux (2, 5, 21, 38).

8.5 Atteinte hématologique et troubles de l'hémostase

Les anomalies biologiques de la coagulation, avec ou sans manifestations cliniques associées (c'est-à-dire manifestation thrombotique ou hémorragique), sont quasiment constantes dans le MPI-CDG, même si de très rares patients ne les avaient pas (15, 38). Les déficits touchent les facteurs pro-coagulants et anticoagulants, et sont rapportés chez presque tous les patients, avec principalement un déficit en antithrombine (AT). Un déficit en facteur XI (FXI) est également fréquemment observé, et les protéine C et protéine S peuvent aussi être diminuées. Ces déficits sont liés aux anomalies de glycosylation de ces glycoprotéines (43, 44) mais peuvent également être exacerbés par une entéropathie exsudative ou par consommation. Des tableaux de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) ont été décrits. Dans ces cas, les taux des facteurs II, V, VII, VIII, IX et du fibrinogène sont abaissés et les D-dimères sont élevés. Les anomalies de la coagulation liées au MPI-CDG perturbent l'équilibre hémostatique, ce qui peut induire la survenue d'un événement thrombotique chez ces patients (43-45), parfois inaugural (45). Ces événements thrombotiques compliquent souvent les infections aiguës et les épisodes de déshydratation. Il s'agit principalement de thromboses veineuses profondes des membres inférieurs (3, 5, 24, 43), mais il a été décrit dans la littérature des thromboses de localisation atypique des membres supérieurs (3), du parenchyme cérébral et des sinus cérébraux (4, 21, 45), une embolie pulmonaire voire un thrombus intracardiaque de l'oreillette droite (39). Les thromboses peuvent être récidivantes. Elles sont liées à un déficit en inhibiteurs de la coagulation.

Les épisodes hémorragiques décrits touchent principalement le tractus gastro-intestinal et peuvent être associés à des ulcères digestifs ou à des varices œsophagiennes (3, 7, 24, 25, 43). Ces épisodes hémorragiques compliquent une HTP. Un même patient peut présenter un tableau associant des complications hémorragiques et thrombotiques (5, 21, 24).

Le diagnostic de CDG doit être évoqué devant un bilan d'hémostase associant des déficits multiples, notamment en facteurs pro-et anti-coagulant, ou devant un tableau de CIVD mal compris (43).

8.6 Autres atteintes d'organes

8.6.1 Atteinte neurologique

Dans la grande majorité des cas, il n'y a aucune atteinte neurologique (2, 18). Un retard de développement n'a été rapporté que dans de très rares cas chez des enfants en bas âge, et ce de façon modérée et transitoire, probablement secondaire à une autre cause. Dans un autre cas, le retard psychomoteur a persisté jusqu'à l'âge de 2 ans et était probablement lié à un état général très altéré puisque l'enfant est décédé à l'âge de 2 ans d'une atteinte gastro-intestinale très sévère (17). Tous les autres patients décrits présentaient un développement psychomoteur normal.

Une hypotonie a été documentée chez de rares patients, de façon transitoire le plus souvent, excepté chez le patient décédé cité ci-dessus. Les autres patients avaient un tonus musculaire normal.

Des convulsions ont été documentées chez quelques patients. Elles étaient secondaires soit à des hypoglycémies sévères, soit à une thrombose cérébrale, et aucun traitement antiépileptique au long cours n'a été nécessaire (4, 21, 26, 27, 39).

L'imagerie cérébrale, lorsqu'elle était réalisée, était normale (5, 21, 26, 27, 29, 33, 39, 43). Aucune hypoplasie cérébelleuse n'a été notée, comme cela peut être le cas dans d'autres CDG (46, 47). Un strabisme a été signalé chez un patient à l'âge de 2 ans. Aucune autre anomalie neurologique n'est documentée chez les patients atteints de MPI-CDG (26).

8.6.2 Atteinte rénale

Des anomalies rénales ont été constatées chez de rares patients : hyperéchogénicité rénale, néphromégalie, kystes rénaux, acidose tubulaire (26, 39, 48). Une patiente avait une clairance rénale un peu diminuée à l'âge adulte et un autre une hyperfiltration glomérulaire (2).

8.6.3 Atteinte cardiaque

La seule atteinte cardiaque grave documentée dans les cas publiés était une cardiomyopathie hypertrophique avec communication inter-auriculaire chez un patient présentant un phénotype sévère. L'enfant est décédé d'une insuffisance cardiaque à l'âge de 2 ans (17). Deux autres patients ont présenté une communication inter-auriculaire, peut-être sans rapport avec le MPI-CDG (49). En cas d'HTP, une HTAP doit être dépistée.

8.6.4 Atteinte immunologique

Une atteinte immunologique dans le MPI-CDG n'a pas encore été décrite en détail. Cependant, elle est connue dans d'autres types de CDG et a été évoquée chez la souris déficiente en PMI (50). On retrouve une fréquence élevée d'infections inhabituelles et sévères (encéphalite à HSV, bronchiolite oblitérante, diarrhée à cryptosporidie, infection urinaire à *Candida*) et d'infections respiratoires (19), mais les études de la fonction immunitaire sont normales (4, 19). Un déficit en immunoglobulines dû à l'entéropathie exsudative (caractérisé par une diminution des taux d'IgG mais des taux normaux d'IgA et d'IgM) a été décrit chez six patients (4, 17, 26).

8.7 Atteinte anténatale et dysmorphie

Aucune atteinte anténatale n'a été signalée.

Sur le plan morphologique, un patient avait un strabisme, un patient avait des mamelons ombiliqués et aucun patient n'avait de distribution anormale des graisses ni de déformation squelettique comme observées dans d'autres types de CDG.

○ 9. DIAGNOSTIC

9.1 Dépistage par isoélectrofocalisation et/ou Western-blot

Le dépistage du MPI-CDG repose sur la mise en évidence de formes hypoglycosylées de la transferrine plasmatique. Les méthodes classiquement utilisées sont l'isoélectrofocalisation de la transferrine (*Transferrin Isoelectric Focusing* = TIEF ; sur gel ou par électrophorèse capillaire), avec ou sans quantification de la transferrine carboxy-déficiente (*Carbohydrate Deficient Transferrin* = CDT), ou le

Western-blot (1, 51-56). Ces analyses sont rapides et sensibles mais non spécifiques du MPI-CDG car elles permettent de dépister d'autres CDG affectant la *N*-glycosylation. Dans le MPI-CDG, on observe un profil dit « de type 1 » montrant une diminution de la tétrasialotransferrine associée à une augmentation de la disialotransferrine et de l'asialotransferrine.

Pour le dépistage des CDG, des échantillons de sérum sont recommandés. Ces échantillons peuvent être conservés à -20 °C après centrifugation. Toute contamination par des micro-organismes producteurs de neuraminidase (pneumocoques, E.Coli...) doit être évitée. En cas de profil anormal, il est recommandé de répéter le test sur un nouvel échantillon dans un laboratoire expérimenté.

Dans le cas de la technique par Western-blot, il est possible d'utiliser également du sang déposé sur buvard (Guthrie).

La sensibilité analytique des différentes techniques de dépistage est de 100 % dans le MPI-CDG.

L'isoélectrofocalisation permet de séparer et de quantifier les différentes fractions sialylées de la transferrine. La somme des fractions disialo et asialo correspond au pourcentage de CDT (% CDT). Ce % CDT peut être utile dans le cadre du suivi des patients MPI-CDG traités par mannose. À l'origine, ce % CDT est utilisé pour détecter une consommation chronique excessive d'alcool. Le % CDT varie de 0,5 % à 1,7 % chez les non-buveurs et est > 1,7 % chez les buveurs excessifs (57). Un cas de patient atteint de MPI-CDG asymptomatique, interprété à tort comme alcoolique sur la base de valeurs % CDT élevées, a été rapporté (15). Les % CDT sont moins élevés (7 % à 20 %) chez les patients adultes peu ou asymptomatiques (15, 16), que dans les cas plus sévères (38 % à 50 %) (22, 39).

Les profils de Western-blot de différentes glycoprotéines circulantes (transferrine, orosomucoïde, alpha-1 antitrypsine, haptoglobine) montrent des bandes additionnelles, de masses moléculaires plus faibles par rapport à la normale, caractéristiques des CDG de type 1.

Les variants protéiques de la transferrine peuvent compliquer le dépistage du MPI-CDG. Cela peut être évité en pré-incubant les échantillons positifs avec de la neuraminidase et/ou en analysant les échantillons parentaux s'ils sont disponibles.

D'autres types de CDG et des défauts de glycosylation secondaires peuvent également conduire à des profils de la transferrine anormaux, notamment la galactosémie non traitée et l'intolérance héréditaire au fructose (fructosémie), l'abus chronique d'alcool, les maladies du foie et les infections sévères. Ces pathologies doivent être exclues devant un profil anormal de glycoprotéines évoquant un CDG.

Le traitement par mannose permet d'améliorer les profils anormaux de la transferrine, mais une normalisation complète n'est généralement pas atteinte (2, 31).

9.2 Confirmation diagnostique

Étant donné que le déficit en PMI ne peut être distingué du déficit en PMM2 (phosphomannomutase 2) et des autres CDG affectant la synthèse oligosaccharidique dans le cytoplasme et le réticulum endoplasmique (ex CDG de type I) par les techniques classiques de dépistage, une méthode de confirmation doit être réalisée : test enzymatique en cas de difficulté diagnostique et analyse obligatoire du gène *MPI*.

9.2.1 Test enzymatique de confirmation

L'activité de l'enzyme PMI a été déterminée chez la grande majorité des patients MPI-CDG décrits. Les tests enzymatiques sont principalement réalisés sur des fibroblastes et/ou des leucocytes fraîchement isolés, comme décrit par van Schaftingen et Jaeken (58). Idéalement, les leucocytes doivent être collectés dans un tube EDTA et doivent arriver au laboratoire en moins de 24 heures. L'enzyme PMI est dosée par spectrophotométrie suite à la réduction du NADP en NADPH en présence du substrat approprié. Les résultats sont exprimés en nmol/h/mg de protéine ou en mU/mg de protéine et sont comparés aux valeurs normales établies dans le laboratoire.

Chez les patients atteints de MPI-CDG, les activités enzymatiques PMI sont généralement très basses, avec des activités inférieures à 10 % des valeurs normales. Cependant des activités résiduelles relativement élevées ont été signalées, même chez des patients sévèrement atteints (22). Les activités enzymatiques des parents peuvent être déterminées, montrant généralement des valeurs intermédiaires.

Les dosages enzymatiques de PMI doivent être obligatoirement effectués par des laboratoires spécialisés dans des conditions hautement normalisées (substrat, tampons, température, unités, etc.).

9.2.2 Analyse génétique de confirmation

Le diagnostic de MPI-CDG doit être confirmé par l'analyse du gène *MPI* chez le patient et ses parents. L'ADN des leucocytes est extrait à partir d'échantillons sanguins prélevés sur EDTA, accompagnés d'informations cliniques et d'un consentement éclairé pour les tests génétiques.

Le diagnostic moléculaire est effectué par séquençage Sanger ou par NGS (*Next Generation Sequencing*) : panel de gènes ou exome/génomome entier.

Le gène est situé sur le chromosome 15 en [15q24.1-q24.2](#) et le transcrit majoritaire est le [NM_002435.3](#) (ENST00000352410.9) comportant 8 exons codants. Sa structure génomique est conservée, de la souris à l'Homme (6, 59).

Le MPI-CDG est de transmission autosomique récessive (OMIM #602579). Le pourcentage d'homozygotes dans la littérature est élevé, du fait de la consanguinité des parents.

Parmi les patients publiés dont le génotype était connu, plus de 20 variants pathogènes différents ont été décrits (6, 24, 60).

Les variants les plus fréquents sont c.656G > A (p. Arg219Gln), c.457G > A (p.Arg152Gln) et c.884G > A (p.Arg295His), qui à eux trois correspondent à la moitié des variants décrits. Le variant p.Arg295His est le variant retrouvé chez le premier patient atteint du syndrome du lac Saint Jean au Nord Est du Québec décrit par Pelletier et al en 1986 et confirmé rétrospectivement comme ayant un MPI-CDG en 2002 (60). Le variant faux-sens le plus fréquent, p. Arg219Gln, provoquant le remplacement d'une arginine par une glutamine, a été le premier variant pathogène identifié chez un patient atteint de MPI-CDG. Il a été décrit chez six hétérozygotes composites et, fait intéressant, chez deux adultes homozygotes asymptomatiques (15). Des cas de CDG asymptomatiques ont également été décrits dans le PMM2-CDG (61), ce qui pourrait signifier l'existence d'une pénétrance incomplète et de cas de CDG non diagnostiqués. Les cas asymptomatiques pourraient être associés soit à la présence de variants légers à l'état homozygote (par exemple, p.Arg219Gln), soit à l'existence de gènes modificateurs inconnus à ce jour. Le phénotype ne semble pas être prédit, ni par l'activité enzymatique

PMI, ni par les profils de la transferrine, car les patients asymptomatiques peuvent présenter une activité enzymatique nettement diminuée et des profils de la transferrine très perturbés (15).

9.3 Diagnostic différentiel

Différents types d'atteintes doivent faire rechercher un MPI-CDG. D'autres diagnostics sont également à évoquer :

- en cas d'atteinte hépatique avec hypoglycémie : rechercher également un déficit de l'oxydation des acides gras, un déficit de la néoglucogénèse (fructose 1,6-bisphosphatase), une intolérance héréditaire au fructose, une glycogénose hépatique (I, III, VI, IX, XI), un déficit en citrine, une tyrosinémie de type 1, une cytopathie mitochondriale ou un autre type de CDG.
- en cas de diminution des facteurs de la coagulation sans insuffisance hépato-cellulaire, notamment en cas de déficit combiné en AT et en FXI, et en cas de coagulation intra-vasculaire disséminée inexpliquée : ces anomalies existent dans les autres types de CDG.
- en cas de thrombose : rechercher une thrombophilie avant tout.
- en cas d'atteinte hépatique avec des lésions histologiques de fibrose hépatique congénitale (62, 63) sans cirrhose (avec ou sans HTP)(64) : rechercher aussi les autres causes d'anomalies de la plaque ductale (fibroses hépatiques congénitales, polykystoses, ciliopathies) ou une maladie vasculaire porto-sinusoïdale du foie car elles présentent des atteintes histologiques très similaires à celles observées dans le MPI-CDG (64).
- en cas d'entéropathie exsudative : rechercher diverses maladies gastro-intestinales, notamment des infections (par exemple cytomégalovirus, giardiase, maladie de Whipple), une maladie cœliaque sévère, des maladies intestinales idiopathiques, d'autres erreurs innées du métabolisme (par exemple ALG6-CDG) et des lymphangiectasies intestinales de cause génétique (par exemple syndrome de Noonan et Turner, dysplasie squelettique FGFR3 avec entéropathie exsudative).
- en cas d'hypoalbuminémie non expliquée par une atteinte hépatique ou intestinale : éliminer des troubles rénaux et alimentaires (dénutrition, Kwashiorkor).
- en cas d'hypoglycémie isolée : autres causes d'hypoglycémie, notamment d'autres hyperinsulinismes, maladies endocriniennes et autres maladies héréditaires du métabolisme.
- en cas d'anomalie du profil de glycosylation de la transferrine sérique (avec %CDT élevé) : doit faire éliminer une prise d'alcool, une galactosémie, une fructosémie et d'autres CDG (voir chapitre biologie).

9.4 Conseil génétique

Le MPI-CDG est une maladie rare de transmission récessive autosomique.

L'identification de deux variants pathogènes sur le gène *MPI* permet un diagnostic prénatal précis après la détermination du statut hétérozygote chez les deux parents. Il nécessite un conseil génétique.

En cas de souhait d'interruption de grossesse, une discussion en centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal est nécessaire.

Le soutien d'un psychologue est important, notamment au moment de l'annonce diagnostique.

○ 10. TRAITEMENT

Le mannose par voie orale est le principal traitement du MPI-CDG.

10.1 Evaluation initiale avant mise sous traitement

Avant de débuter le traitement par mannose, il est important de faire un bilan de toutes les atteintes des différents organes (voir chapitre « Surveillance »).

10.2 Traitement par mannose

10.2.1 Objectifs du traitement

Le défaut enzymatique du MPI-CDG peut être compensé par une supplémentation en mannose, débutée par voie orale dès que le diagnostic est posé (1). Ceci permet une amélioration clinique et biochimique significative. Ce traitement est connu depuis plus de 20 ans (5) et son efficacité a été rapportée chez plus de 30 patients (1, 2, 7, 19, 21, 24, 28, 29, 31-33, 37, 39, 42, 43, 65).

10.2.2 Mode d'action du mannose

Le mannose-6-phosphate a deux origines essentielles, le glucose et le mannose. Chez les patients atteints de MPI-CDG, il existe un défaut de synthèse de mannose-6-phosphate à partir du glucose. Le mannose-6-phosphate ne peut alors être synthétisé qu'à partir du mannose exogène provenant de l'alimentation, ce qui ne suffit pas à pallier le déficit.

En situation habituelle, le transporteur du mannose fonctionne à la moitié de ses capacités. Ainsi, l'augmentation de la concentration de mannose dans le sang lors d'une supplémentation augmente le transport du mannose disponible pour la N-glycosylation (5).

10.2.3 Pharmacocinétique du mannose

Le mannose par voie orale est bien absorbé dans l'intestin. La demi-vie du mannose dans l'organisme est de 4 heures (12). Le taux sérique normal de mannose est de 46-65 micromol/L. La mannosémie augmente proportionnellement à la dose orale de mannose. Le pic de concentration de mannose sanguin survient 1 à 2 heures après l'ingestion d'une dose de 0,07-0,2 g/kg de mannose (12).

10.2.4 Posologie initiale et adaptation des doses

La dose initiale recommandée est administrée toutes les 4 à 6 heures et varie entre 150 et 170 mg/kg/prise (soit 0,5-0,75 g/kg/jour) (5). Chez l'adulte, une dose de 12 à 20 g par jour est probablement suffisante (cette dose est à moduler en fonction de la tolérance digestive). Ultérieurement, un équilibre peut être atteint avec 3 à 5 prises par jour (2, 24, 37).

L'adaptation des doses se fait ensuite sur la base de la symptomatologie clinique, de l'hémostase, du profil de glycosylation de la transferrine qui permet également d'évaluer la compliance, et si possible du dosage de la mannosémie (résiduelle). Le dosage de la mannosémie et sa cinétique doivent être réalisés dans un laboratoire de biochimie spécialisée (Cf paragraphe 11.1 : évaluation biologique).

10.2.5 Efficacité du traitement par mannose

Le traitement oral par mannose améliore l'état général et les symptômes digestifs du patient. Il normalise les glycémies et les facteurs de la coagulation, mais en l'absence de recul, son efficacité n'est pas démontrée sur la régression de la fibrose hépatique (2, 20, 31, 37). Les épisodes de diarrhée et de vomissements ont été corrigés, ainsi que l'hypoalbuminémie chez tous les patients atteints d'entéropathie exsudative (2, 5, 7, 17, 19, 21, 29, 31, 37, 39). Chez les patients atteints d'atrophie villositaire, les biopsies effectuées après le traitement ont montré une normalisation de l'histologie (7).

Le traitement par le mannose améliore aussi sensiblement le profil de glycosylation de la transferrine, voire le normalise (2, 5, 7, 16, 29, 39, 42, 43, 66).

La réponse clinique est généralement observée dans la semaine qui suit le début du traitement, mais les anomalies biochimiques persistent plusieurs semaines voire des mois (2, 16, 37).

Aucun événement thrombotique n'a été signalé chez les patients atteints de MPI-CDG traités par mannose. En revanche, sont survenus des épisodes thrombotiques à l'arrêt du traitement par mannose (données non publiées : un patient non compliant, décédé d'embolie pulmonaire). Aussi, même si certains ont proposé que le mannose pouvait ne pas être poursuivi à long terme (24), nous pensons que ce traitement doit être poursuivi à vie (2).

10.2.6 Effets secondaires

Les principaux effets indésirables du traitement par mannose sont des douleurs abdominales et la diarrhée en cas de surdosage, qui peuvent aussi être le reflet d'un sous-dosage ou d'une mauvaise observance en mannose. Les symptômes régressent après ajustement de la posologie (5, 17, 19, 21, 24).

Il a été rapporté une toxicité rénale du mannose (67), qui semble très rare avec le recul actuel (2) et dont on ne sait si elle est liée au mannose ou à l'évolution à long terme de la maladie.

Un taux élevé de mannose plasmatique peut augmenter le taux d'HbA1C (68).

Enfin, le traitement par mannose par voie intraveineuse, non disponible en France, peut entraîner des complications sévères (hémolyse, hépatique, neurologiques) (65).

10.2.7 Observance

Une mauvaise observance sera suspectée en cas de symptômes digestifs associés à un profil de glycosylation de la transferrine anormal et d'une mannosémie résiduelle trop basse.

Une publication a suggéré que la surveillance de l'HbA1C pourrait être utile pour prévenir le surdosage en mannose en raison de l'affinité plus élevée de l'hémoglobine pour le mannose par rapport au glucose (7).

Le traitement par mannose doit être poursuivi à vie notamment en raison du risque de récurrence de thrombose mortelle (expérience personnelle), contrairement à ce que certaines publications anciennes ont pu suggérer (24).

10.2.8 Disponibilité du traitement

Au 20/07/2022, il n'existe aucune spécialité (AMM, accès compassionnel ou précoce) de mannose commercialisée en France. Il est nécessaire de contacter la pharmacie d'officine suivant le patient pour qu'elle réalise une préparation magistrale. Elle utilisera une matière première à usage pharmaceutique, garantissant la qualité appropriée pour une administration chez l'homme.

Pour permettre une prise en charge par l'Assurance Maladie au titre de l'ALD 17, ne pas oublier de faire figurer la mention suivante sur l'ordonnance : « prescription à but thérapeutique en l'absence de spécialités équivalentes disponibles ».

La préparation peut, dans certains cas, être réalisée par une pharmacie hospitalière.

10.3 Traitements symptomatiques

Le traitement des symptômes doit suivre les recommandations standards sans aucune spécificité pour le MPI-CDG.

10.3.1 Hypoglycémie

L'hypoglycémie doit être corrigée ponctuellement avec du glucose par voie orale ou par voie intraveineuse, à une dose permettant de maintenir la glycémie entre 4 à 6 mmol/L.

Si l'hypoglycémie est liée à un hyperinsulinisme, un traitement par diazoxide (Proglycem®) peut être proposé après vérification de l'absence d'HTAP à l'échographie cardiaque. Les doses de diazoxide varient de 5 à 15 mg/kg/jour réparties en trois prises. Le diazoxide est cependant contre-indiqué pendant la grossesse.

Cependant, le traitement par mannose, qui est le traitement spécifique du MPI-CDG, est à privilégier. Après administration de mannose, les épisodes d'hypoglycémies disparaissent.

10.3.2 Thrombose et risque hémorragique

Le traitement par mannose conduit généralement à la correction des anomalies de l'hémostase et notamment à la diminution du risque thrombotique. Cependant, en cas de survenue de complications thrombotique ou hémorragique, un traitement complémentaire peut s'avérer nécessaire.

En cas de thrombose, un traitement anticoagulant est indiqué, par héparine non fractionnée ou héparine de bas poids moléculaire, avec un relais par antagoniste de la vitamine K. Tous ces traitements doivent être utilisés avec précaution, notamment en cas d'HTP, compliquée de varices œsophagiennes ou de gastropathie hypertensive. Concernant les indications thérapeutiques, les recommandations habituelles des traitements anticoagulants sont préconisées (69, 70).

En cas d'hémorragie, le patient doit être pris en charge par des procédures hémostatiques locales. Si les taux des facteurs de la coagulation sont significativement diminués, une transfusion de plasma frais congelé est indiquée. La perfusion de concentré de FXI ou de facteur VIIa recombinant (rFVIIa) n'est pas recommandée en raison du risque thrombotique induit par un déséquilibre de l'hémostase.

La prise en charge des anomalies de l'hémostase au cours d'une intervention chirurgicale doit tenir compte des taux des facteurs de la coagulation et des taux d'inhibiteurs (en particulier AT et FXI), du risque hémorragique et du risque thrombotique de l'intervention. L'utilisation prophylactique de plasma frais congelé peut être envisagée si les taux plasmatiques d'AT et/ou de FXI sont très abaissés. Le concentré d'AT peut être utilisé après avis spécialisé d'un hématologue ou d'un hémostasien. De

nouveau, la perfusion de concentré de facteur XI ou de rFVIIa n'est pas recommandée en raison du risque de complications thrombotiques. Pour la thromboprophylaxie postopératoire, les recommandations habituelles sont suivies (69, 70).

10.3.3 Entéropathie

Le meilleur traitement faisant régresser l'entéropathie exsudative est le mannose.

L'HTP majore cependant le risque d'entéropathie exsudative qui devient « résistante au mannose », pouvant indiquer une alimentation pauvre en graisses, voire un repos digestif et une nutrition parentérale.

En cas d'hypoalbuminémie < 20g/L, une supplémentation en albumine IV est indiquée (risque de thrombose majoré).

Les immunoglobulines IV ou SC doivent être administrées régulièrement aux patients atteints d'hypogammaglobulinémie liée à l'entéropathie exsudative.

Un traitement expérimental de l'entéropathie exsudative sévère par de l'héparine a été décrit chez une patiente présentant une HTP et ayant refusé la prise de mannose du fait de diarrhée et de douleurs abdominales (25). Il a été suggéré que l'héparine se lie aux cytokines inflammatoires, évitant ainsi l'altération des jonctions serrées intestinales, et la fuite de protéines (71-73). L'effet sur les symptômes gastro-intestinaux est convaincant mais le risque de saignement chez les patients présentant une coagulopathie et/ou une HTP et/ou des varices œsophagiennes doit être pris en compte.

10.4 Prise en charge de l'hypertension portale

La prise en charge de l'HTP dans le MPI-CDG est la même que pour toute autre cause d'HTP.

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.

Chez les patients traités par mannose, la fibrose hépatique persiste et il est nécessaire de dépister régulièrement l'apparition de signes d'HTP et ses complications.

Le suivi et le traitement de l'HTP nécessitent le recours à une équipe spécialisée. Un traitement pharmacologique (bêta-bloquants non sélectifs), la ligature de varices œsophagiennes, et les procédures de dérivation (TIPS (shunt intrahépatique portosystémique transjugulaire) ou dérivation chirurgicale mésentérico cave ou splénorénale) pour prévenir le risque d'hémorragie digestive liée à l'HTP peuvent être envisagés au cas par cas. Plusieurs patients ont reçu une transplantation hépatique pour traiter une complication de l'HTP dont un seul est publié à ce jour dans la littérature (32).

Chez les patients MPI-CDG adultes, l'apparition de signes endoscopiques d'HTP conduit à proposer un traitement prophylactique par bêta-bloquant dont l'efficacité n'est pas validée chez l'enfant. Tout ulcère doit bénéficier d'un traitement par inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), et la recherche d'une infection par *Helicobacter pylori* doit être systématique. Le risque hémorragique est estimé à l'endoscopie en fonction du grade des varices œsophagiennes, de leur prolongement sous cardial et de la présence de signes de saignement imminent (signes rouges). En cas de risque hémorragique élevé, il est le plus souvent proposé une prophylaxie des hémorragies digestives par ligature des varices selon l'âge du patient. Sinon une surveillance annuelle endoscopique simple doit être débutée pour apprécier la progression des varices. Les autres lésions à risque hémorragique (varices gastriques ou ectasie vasculaire antrale) sont rarement accessibles à une prophylaxie par voie endoscopique. En cas

d'hémorragie digestive aiguë, la prise en charge en urgence doit s'effectuer dans une unité de soin continu spécialisée et ne présente pas de spécificité en rapport avec la maladie. En cas d'hémorragie digestive spontanée récidivante malgré une prophylaxie bien conduite, une dérivation chirurgicale portosystémique, la réalisation d'un TIPS ou une transplantation hépatique doivent être discutées.

10.5 Cas particuliers

10.5.1 Chirurgie

Dans les périodes péri-opératoires et les autres situations où le patient est amené à jeûner (gastro-entérite, atteinte du tractus gastro-intestinal), le traitement par mannose ne doit pas être interrompu ou le plus brièvement possible, en raison du risque d'hypoglycémie et de thrombose.

Une perfusion continue de glucose sera mise en place pour maintenir la glycémie au-dessus de 4 mmol/L.

Par ailleurs, le risque de thrombose en péri opératoire est majoré. Un bilan d'hémostase complet doit être réalisé en pré opératoire (taux de prothrombine (TP), fibrinogène, AT, FXI, Protéine C et Protéine S), et de façon répétée en post opératoire s'il est perturbé. Une perfusion de plasma frais congelé ou d'AT peut être indiquée (cf paragraphe thromboses et risques hémorragiques).

En dehors des anomalies de la coagulation dues à la maladie, la prévention du risque thrombo embolique post opératoire est la même que dans la population générale, mais sera idéalement à discuter avec un hématologue.

10.5.2 Neurologie

Il n'y a pas d'atteinte neurologique mais la survenue de convulsions doit faire évoquer une hypoglycémie et/ou une thrombose cérébrale. Les circonstances à risque de convulsions doivent donc être évitées.

10.5.3 Fièvre, vaccinations, médicaments

La fièvre ou la déshydratation peuvent favoriser la survenue d'accidents thrombotiques (5, 10). Le traitement par mannose doit donc être poursuivi durant les épisodes fébriles pour limiter les anomalies de coagulation et le risque de thromboses. Un bilan de la coagulation ne doit être réalisé en cas de fièvre que si associée à des signes cliniques évocateurs de thrombose.

A noter que certains patients atteints de MPI-CDG ont présenté des épisodes fébriles répétés, sur infections diverses et atypiques, sans atteinte a priori de la fonction immunitaire. Un déficit en IgG sur entéropathie exsudative peut également se voir, et il faudra en tenir compte en cas de fièvre.

Le calendrier vaccinal est le même que dans la population générale. On recommandera en plus une vaccination contre l'hépatite A et l'hépatite B et de vérifier l'immunisation post vaccinale en cas d'entéropathie exsudative.

Étant donné qu'il existe une atteinte hépatique avec HTP dans le MPI-CDG, on recommandera l'abstinence d'alcool chez l'adolescent comme chez l'adulte et on évitera la prescription de médicaments avec toxicité hépatique et risque de saignement (acide acétylsalicylique et anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)).

10.5.4 Grossesse, Contraception, Tératogénicité du mannose

A- Grossesse et MPI-CDG

Le projet et le déroulement d'une grossesse doivent faire face à plusieurs enjeux : le risque thrombotique, la décompensation d'une HTP, le maintien de la normoglycémie et la mise en condition nutritionnelle optimale. L'encadrement et la prévention du risque thrombotique et du risque hypoglycémique est d'autant plus important que l'arrêt du traitement par mannose est à discuter et proposé par certaines équipes du fait de la tératogénicité potentielle mise en évidence dans le modèle animal.

Une étude (74) a été effectuée sur un modèle de souris mutante avec une activité PMI résiduelle comparable à celle observée chez les patients. Après supplémentation en mannose par voie orale chez les femelles gestantes, 45% des nouveau-nés présentaient des anomalies morphologiques oculaires (opacité, désorganisation de la rétine, cupule oculaire de petite taille, absence de cristallin, hémorragie oculaire etc...). Une accumulation de mannose-6-phosphate, même en dehors de l'administration d'une forte posologie de mannose, serait responsable de ces effets délétères (74, 75). Des études antérieures effectuées sur des rates gestantes supplémentées en mannose avait révélé un pourcentage anormalement élevé d'embryons avec anomalies du tube neural (76, 77). Une toxicité sur les abeilles avait également été décrite (78).

Ainsi, les données humaines sont actuellement inexistantes et celles animales vont dans le sens d'une tératogénicité, sans qu'une extrapolation à l'homme ne soit possible.

Depuis 2001, six grossesses ont été rapportées dans la littérature : les trois premières issues de la même femme se sont déroulées sans complications particulières, mais sans que la prise en charge thérapeutique ne soit détaillée, en particulier sur la prise ou non de mannose (24). Deux grossesses chez une autre patiente quasi asymptomatique se sont parfaitement déroulées sans traitement par mannose (15). Enfin la sixième grossesse rapportée s'est déroulée sous surveillance spécialisée clinique et biologique, notamment du fait de plusieurs antécédents thrombotiques avant la grossesse et du choix de l'arrêt du mannose dès le diagnostic de cette grossesse (8 SA) : sous héparinothérapie, aucune complication maternelle, obstétricale et fœtale n'a été mise en évidence (2, 79).

L'expérience rapportée dans la littérature est donc modeste mais le spectre des atteintes de cette maladie conduit à encadrer ce projet et le déroulé de la grossesse, qui seront bien sûr à adapter au cas par cas.

Il est tout d'abord fortement recommandé d'anticiper le projet de parentalité en proposant une consultation « pré-conceptionnelle » avec les différents spécialistes impliqués. Cette concertation réunira un chirurgien obstétricien, un médecin ou pharmacien hémostatien, un hépatologue, un endocrinologue, le médecin métabolicien connaissant la patiente. Le but est surtout de mesurer le risque maternel et fœtal d'une potentielle grossesse et d'en informer la patiente. En pratique, ce sera aussi le moment de proposer une évaluation clinique et biologique, confrontée à l'anamnèse médicale et au phénotype de la patiente : antécédents thrombotiques et/ou hémorragiques, persistance d'une tendance hypoglycémique à l'âge adulte, fibrose hépatique compliquée ou non d'HTP, carences nutritionnelles. Un profil de glycosylation de la transferrine et un dosage d'AT en début de grossesse permettront d'évaluer le risque thrombotique et la nécessité de débiter un traitement anticoagulant.

La surveillance des paramètres de la coagulation au cours de la grossesse dépendra des perturbations initiales de ce bilan, des antécédents de la patiente, de l'évolution des facteurs de coagulations liée à la gestation et du choix du traitement proposé (par exemple héparinothérapie à visée préventive ou curative). Les recommandations pour l'accouchement (par voie basse ou césarienne) et la période du postpartum seront également anticipées et adaptées au cas par cas. En pratique, la prise en charge fera l'objet d'une discussion en RCP d'hémostase locorégionale, voire d'une validation en RCP nationale.

En condition normale, l'inondation oestrogénique liée à la grossesse favorise dans certains cas le développement d'hépatopathies, comme par exemple la survenue d'une cholestase gravidique. Ainsi, si la fibrose hépatique ne représente pas en soi une contre-indication à la grossesse, elle justifiera de surveiller les paramètres biologiques, voire morphologiques au cas par cas. Les patients n'étant pas cholestatiques, c'est surtout le risque lié à l'HTP qui sera à discuter. En effet en cas de grossesse, l'hyper volémie peut augmenter la circulation splanchnique et dans ce cas, exposer à un risque de saignement des varices œsophagiennes. Il sera donc important de discuter la réalisation d'une fibroscopie œsogastroduodénale (FOGD) de contrôle en début de grossesse. De même il faudra vérifier et surveiller l'absence de complication cardio-respiratoire : syndrome hépato-pulmonaire (prise de la saturation) et d'HTAP (échographie cardiaque).

Le risque d'hypoglycémie peut persister à l'âge adulte, en particulier en cas d'interruption du traitement par mannose à l'occasion de la grossesse. Une insulino-résistance peut également être observée au cours de la grossesse, et être potentiellement majorée par une fibrose hépatique importante. La surveillance glycémique s'adaptera donc à ce contexte et justifiera de réévaluer le risque ou non d'hypoglycémie au décours du jeûne physiologique de la nuit, de mesurer en continu la glycémie sur quelques jours lors du 1er, 2eme puis 3eme trimestre de grossesse, de dépister un diabète gestationnel.

Enfin, il est proposé de rechercher systématiquement d'éventuelles carences nutritionnelles avant de débiter une grossesse, même s'il n'y a pas de manifestations cliniques d'entéropathie exsudative.

L'évaluation préconceptionnelle et en cours de grossesse est donnée en Annexe 1.

B- Contraception et MPI-CDG

L'usage des œstrogènes est contre-indiqué compte tenu du risque vasculaire, qu'il y ait déjà eu ou non des antécédents thrombotiques, et en cas d'hépatopathie sous-jacente (80). En revanche, les moyens contraceptifs suivants sont envisageables : progestatifs par voie orale ou sous cutanée (Implant), Dispositif Intra Utérin (DIU) au cuivre ou au Lévonorgestrel, contraception mécanique, dispositifs spermicides et autres procédés locaux non hormonaux. En cas d'antécédents hémorragiques d'origine gynécologique, l'indication d'un DIU sera à discuter au cas par cas.

○ 11. SURVEILLANCE DES PATIENTS ATTEINTS DE MPI-CDG

11.1 Examens de surveillance

Evaluation clinique :

Tous les patients y compris ceux présentant une atteinte hépatique, même à un stade minime, doivent avoir un examen clinique complet tous les 6 à 12 mois avec notamment : poids, taille, évaluation de l'état nutritionnel, hépatomégalie, splénomégalie, ascite, œdèmes, signes d'HTP, dyspnée et hypoxie orthostatique (mesure de la SaO₂), diarrhées, douleurs abdominales.

Evaluation biologique :

Chez les patients recevant une supplémentation en mannose par voie orale, un bilan complet avec bilan hépatique, alphafoetoprotéine, NFS, plaquettes, hémostase (en particulier AT et FXI, voire FIX, protéine C, protéine S), IGF1, urée, créatinine, ionogramme complet (avec Ca, Ph, Mg), albumine plasmatiques, glycémie à jeun voire cycle glycémique pré et post prandial, profil de glycosylation de la transferrine doivent être surveillés tous les 3 mois initialement puis tous les 6 à 12 mois en fonction de l'observance et de la clinique. L'hémostase et le profil de glycosylation de la transferrine permettent d'apprécier la compliance.

e. En cas d'entéropathie exsudative, le dosage pondéral des immunoglobulines doit être réalisé, ainsi qu'un bilan nutritionnel sanguin. La fonction thyroïdienne (TSH, FT4) et autre bilan hormonal peuvent être vérifiés sur point d'appel clinique.

Le suivi des taux de mannose plasmatique n'est pas indispensable mais la cinétique des mannosémies avant (T0) et si possible après une prise (T1h voire T2h) peut être utile afin d'optimiser les doses. Les concentrations plasmatiques de mannose recommandées à T0 (avant ingestion) et 1 à 2 heures après (T1h ou T2h) sont respectivement de > 20 et de > 100 µmol/L. Les dosages et cinétiques du mannose doivent être effectués par des laboratoires spécialisés (toujours le même pour un même patient) dans des conditions normalisées. En l'absence de dosage de la mannosémie, la réapparition de douleurs abdominales ou de diarrhées doit faire évoquer un sous-dosage en mannose et faire augmenter les doses.

Une autosurveillance de la glycémie n'est pas nécessaire en cas de bonne compliance du traitement par mannose.

Evaluation en imagerie et en endoscopie :

Une échographie hépatique (à la recherche d'anomalies d'échostructure du foie suggérant une fibrose hépatique, une stéatose et des signes d'HTP) avec la réalisation d'une élastométrie hépatique et splénique peut être proposée tous les 6 à 12 mois.

Pour les patients présentant une HTP, un suivi spécialisé en hépatologie pédiatrique doit être instauré. Une endoscopie œsogastrique doit être effectuée. En l'absence de varice œsophagienne, le contrôle est à proposer selon l'évolution clinique tous les 2 à 3 ans. En présence de varices de l'œsophage, elles doivent être prises en charge selon les recommandations habituelles (81-85). Les complications extrahépatiques doivent être contrôlées chaque année : échographie cardiaque (hypertension portopulmonaire) et oxymétrie en position couchée et debout avec ou sans échographie cardiaque de contraste (syndrome hépatopulmonaire). En cas de suspicion de syndrome hépatopulmonaire, une scintigraphie aux macro-agrégats d'albumine marquée doit être réalisée pour quantifier le shunt.

Les patients sans HTP doivent avoir une échocardiographie au moment du diagnostic et ensuite lorsque de nouveaux symptômes cliniques évoquant une HTP apparaissent.
En cas d'insuffisance rénale, un suivi spécialisé doit être instauré.

11.2 Rythme de suivi

TABLEAU 1 Résumé des recommandations pour la surveillance des patients atteints de MPI-CDG

Atteinte des organes	Au moment du diagnostic	Tous les 6 mois	Tous les 12 mois	Selon les résultats	Commentaires
<i>Hépatique</i>					
Bilan hépatique, alpha-fœtoprotéine, TP, NFS, Plaquettes	X	(X)	X		Tous les 3 mois au début de la prise en charge, puis tous les 6 à 12 mois sous traitement par mannose
Échographie hépatique avec élastométrie foie et rate	X	(X)	X		À la recherche de progression de la fibrose hépatique et de signes d'hypertension portale
Endoscopie œsophagienne			X*		*Chez les patients atteints d'hypertension portale. Adaptation de la fréquence des contrôles selon la présence de varices œsophagiennes.
Échocardiographie	X		(X)	X	En cas d'hypertension portale
Oxymétrie en position debout et couchée	X		X		Au diagnostic, ensuite une fois par an en cas d'hypertension portale
Consultation avec un hépatologue		X*	X		* En cas de signe d'hypertension portale
<i>Gastro-intestinale</i>					
Paramètres anthropométriques	X	X*	X		À chaque visite de suivi (*tous les 6 mois chez les enfants)
Paramètres nutritionnels : urée et créatinine, ionogramme complet	X	X*	X		À chaque visite de suivi (*tous les 6 mois chez les enfants, une fois par an chez les adultes)
Albumine	X	(X)	X		Réalisation systématique à chaque bilan ou en cas de signe cliniques digestifs
<i>Endocrinienne</i>					
Croissance	X		X		
Glycémie	X	(X)	X	X	
Insuline, peptide C, cortisol, lactate, acides gras, cétones urinaires	X			X	Chez les patients hypoglycémiques pendant l'hypoglycémie pour le diagnostic de l'HH
Fonction thyroïdienne, IGF-1, IGFBP-3, SAL	X			X	
Calcium, magnésium et	X		X		

phosphate, PAL, PTH					
Gonadotrophines, œstradiol, testostérone				X	Dès la puberté
Hématologique					
Signes cliniques de saignement	x		X		Réalisation systématique à chaque bilan
Numération sanguine complète avec numération des plaquettes	X		X		
Hémostase (TP, TCA, fibrinogène, FXI, AT, PC et PS)	X		X	X	Au moment du diagnostic, à chaque bilan par la suite, et si décompensation, fièvre ou chirurgie – procédure invasive.
Échographie Doppler et/ou angioscanner				X	En cas de suspicion de thrombose
Surveillance du traitement par mannose					
IGF1, profil de la transferrine, AT et FXI	X	X*	X		A chaque visite, *mais tous les 6 mois initialement pour adapter le traitement
Mannosémie	X		X		Résiduelle et à 1h voire 2h de la prise

Abréviations : FXI :facteur XI ; PAL : phosphatase alcaline ; SAL : sous-unité acide labile ; AT : antithrombine ; CDG : Congenital Disorder of Glycosylation ; HH : hypoglycémie hyperinsulinémique ; IGF-1 :facteur de croissance analogue à l'insuline 1 ; IGFBP-3 : protéine de liaison à l'IGF-3 ; PC : protéine C ; PS : protéine S ; PTH : parathormone.

TABLEAU 2 Résumé des recommandations cliniques pour la prise en charge thérapeutique des patients atteints de MPI-CDG

Atteinte des organes	Traitement	Commentaires
Traitement causal	Mannose par voie orale (150–170 mg/kg/prise 4 à 5 fois par jour)	
Hépatique	Transplantation hépatique	Dans certains cas d'hypertension portale avec complication cardio-respiratoire
	Traitement/prévention du risque d'hémorragie digestive	Traitement endoscopique ou médicamenteux des VO (avis spécialisé) Traitement radiologique ou chirurgical de l'hypertension portale (avis spécialisé)
Gastro-intestinale	Nutrition parentérale	En cas de dénutrition et d'ascite réfractaire liée à une entéropathie exsudative impossible à traiter
	Perfusion d'albumine (solution à 20 %)	Chez les patients présentant une hypoalbuminémie importante avec œdèmes
	Immunoglobulines par voie IV ou SC	Chez les patients présentant une hypogammaglobulinémie chronique

Endocrinienne (hypoglycémie)	En principe le mannose sera efficace Sinon alimentation fréquente ou diazoxide 10-15 mg/kg/jour par voie orale en 3 prises cas d'hyperinsulinisme confirmé	L'adjonction de glucides complexes au régime alimentaire est parfois nécessaire chez les patients souffrant d'un hyperinsulinisme confirmé, ou le diazoxide, mais en principe le mannose sera efficace
Hématologique	Mannose par voie orale sera efficace Cependant, si la coagulopathie persiste : • <i>En cas de thrombose</i> : HNF HBPM AVK • <i>En cas de saignement</i> : Procédures hémostatiques locales Plasma frais congelé • <i>En cas d'intervention chirurgicale</i> : Plasma frais congelé Concentré d'AT	Entraîne généralement la correction de la coagulopathie En cas de traitement anti-coagulant nécessaire, vérification de l'absence de VO menaçante avant instauration du traitement Éviter les concentrés de FXI et/ou de rFVIIa Éviter les concentrés de FXI et/ou de rFVIIa Thromboprophylaxie conformément aux recommandations

Abréviations : AT : antithrombine ; CDG : Congenital Disorder of Glycosylation; FXI : facteur XI ; HBPM : héparine de bas poids moléculaire ; rFVIIa : facteur VIIa recombinant ; HNF : héparine non fractionnée ; AVK : anti-vitamine K ; VO : varices œsophagiennes

Contre-indications : œstrogènes compte tenu du risque vasculaire et de l'hépatopathie, ainsi que la prescription de médicaments avec toxicité hépatique et risque de saignement (acide acétylsalicylique et AINS) et la prise d'alcool. Le calendrier vaccinal est le même que dans la population générale. On recommandera en plus une vaccination contre l'hépatite A et l'hépatite B et de vérifier l'immunisation post vaccinale en cas d'entéropathie exsudative.

11.3 Professionnels impliqués (incluant rôle du médecin traitant)

Les professionnels impliqués sont : le médecin traitant, qui s'assure notamment de la bonne compliance du traitement, le métabolicien, l'hépatologue, le gastro-entérologue si nécessité d'une nutrition artificielle notamment parentérale et/ou en cas d'indication d'une fibroscopie, le biologiste, le pharmacien, une assistante sociale et si besoin un psychologue. D'autres médecins peuvent être nécessaires au cas par cas, notamment le médecin de l'hémostase, l'endocrinologue, le néphrologue, l'obstétricien.

○ 12. TRANSITION ET TRANSFERT DE PRISE EN CHARGE A L'AGE ADULTE

Les recommandations générales de la filière G2M concernant la transition enfant/adulte des patients atteints de maladies héréditaires du métabolisme peuvent s'appliquer aux personnes atteintes de MPI-CDG. En pratique, la transition est un processus long qui doit conduire au transfert du patient dans une unité spécifiquement dédiée aux patients adultes (médecins formés à la pathologie), lorsqu'elle existe. Idéalement, le concept de transfert doit être expliqué aux patients et à sa famille vers l'âge de 12 ans. Des premières consultations sans les parents peuvent alors être mises en place progressivement. L'équipe pédiatrique élabore un plan de transition qui intègre les éléments médicaux et sociaux

nécessaires au transfert. Des consultations mixtes (équipe pédiatrique/équipe de médecine adulte) se mettent en place en unité de pédiatrie et se poursuivent dans la structure d'adultes. Le transfert peut alors s'effectuer si la situation clinique est stable sur une durée d'une année (absence de complication rapidement évolutive, absence de problème majeur d'observance...). Ensuite, les consultations en unité pour adultes se font initialement en présence des parents, puis si possible sans les parents, l'objectif étant d'accompagner le patient vers une autonomie de prise en charge. Des réunions de synthèse communes enfants/adultes, des programmes communs d'éducation thérapeutique et une collaboration régulière sont à encourager.

○ 13. EDUCATION ET INFORMATION DES PATIENTS ET DE L'ENTOURAGE

L'éducation thérapeutique (ETP) est l'ensemble des activités permettant :

- La sensibilisation, l'information, et l'apprentissage centré sur le patient et sa famille,
- La compréhension de la maladie et des traitements,
- La participation aux soins, la prise en charge de son état de santé,
- Une aide psychologique et sociale destinée à aider le patient (et son entourage).

L'ETP est donnée initialement aux parents, puis progressivement au patient avec des outils adaptés à son âge et à son niveau de compréhension. Une attention particulière est apportée à l'adolescent dont l'observance peut échapper, comme chez tous les patients atteints de pathologie chronique. Cette éducation passe par la considération de la personne et de sa famille dans sa globalité en prenant en compte ses projets personnels, son vécu de la maladie et ses savoirs.

Les objectifs des séances d'ETP sont l'acquisition de l'autonomie du patient par rapport à son traitement et sa maladie. L'information doit porter sur les éléments suivants :

- L'évolution de la maladie de l'enfance à l'âge adulte, avec et sans traitement,
- Le caractère génétique, héréditaire et définitif et la nécessité d'un suivi (ou surveillance) à vie,
- Les mécanismes « physiopathologiques » : déficit enzymatique, les organes atteints et les conséquences de la maladie sur ces organes.

Dans le MPI-CDG, il convient d'accentuer l'éducation sur :

- l'importance du traitement par Mannose,
- l'atteinte du foie et notamment l'hypertension portale et ses potentielles complications, qui peuvent survenir malgré le traitement (AINS contre indiqués, surveillance régulière, risque d'hémorragie digestive, etc.),

- les principaux risques d'un arrêt de traitement : thrombose, récurrence des hypoglycémies et de l'atteinte digestive...,
- la conduite à tenir en cas de grossesse.

○ 14. RÔLE DES ASSOCIATIONS DE PATIENTS ET DES SITES INSTITUTIONNELS

Les professionnels de santé et les patients doivent être informés de l'existence d'associations de patients. Les coordonnées doivent être proposées par les équipes prenant en charge les patients et leurs familles. Ces associations contribuent à une meilleure prise en charge globale de la maladie en favorisant la coopération entre les patients, les associations de patients et les soignants. Les associations de patients apportent soutien et assistance au malade et à ses proches (groupes d'entraide, actions de formations, écoute, informations sur les droits...). Un répertoire des associations de maladies rares est disponible sur le site de la filière G2M : <https://www.filiere-g2m.fr/parcours-patients/association-de-patients> et sur le site Orphanet : www.orpha.net.

Les sites institutionnels www.tousalecole.fr et www.orpha.net délivrent également des informations utiles à destination, respectivement, des personnels scolaires et des personnels médicaux, ainsi qu'aux familles

○ Annexe 1 : EVALUATION PRECONCEPTIONNELLE ET EN COURS DE GROSSESSE

- Bilan d'hémostase : AT, protéine C, protéine S, FXI, fibrinogène, TP, temps de céphaline avec activateur (TCA), et autres explorations complémentaires en fonction de l'avis spécialisé en hémostase. La réalisation d'une échographie doppler des membres inférieurs pourra également être proposée selon les équipes, quels que soient les antécédents thrombotiques. La surveillance des paramètres au cours de la grossesse sera définie en fonction du traitement préventif ou curatif éventuel et de l'avis du médecin ou pharmacien hémostasien.
- Equilibre glycémique : glycémie et insulémie veineuse à jeun (12 h) et postprandiale (2 h), mesure continue de la glycémie interstitielle (Holter glycémique de 7 jours) lors du 1er, 2eme puis 3eme trimestre de grossesse, test HGPO entre la 24 et la 28^{ème} semaine d'aménorrhée, éducation à l'autosurveillance des glycémies capillaires si les objectifs glycémiques n'apparaissent pas atteints en cours de grossesse [objectifs glycémiques : 0,70 g/l < à jeun < 0,95 g/l, postprandial < 1,20 g/l], avis spécialisé en endocrinologie si nécessaire.
- Bilan hépatique : TGO, TGP, gammaGT, Bilirubine, facteur V. Bilan biologique au cours du 1er, 2eme puis 3eme trimestre de grossesse et les autres modalités de surveillance seront déclinées en fonction des complications hépatiques sous-jacentes.
- FOGD à la recherche de varices œsophagiennes en début de grossesse, pour les patientes avec HTP connue.
- Echocardiographie cardiaque, pour évaluation d'une HTAP.
- Prise de saturation en oxygène en position couchée et debout
- Echographie hépatique : dysmorphie hépatique, signes d'HTP, ascite, et analyse doppler. Mesurer l'élasticité hépatique (Fibroscan^R ou autre technique non invasive).
- Bilan nutritionnel : albumine, préalbumine, ferritine, vitamines B1, B6, Folate sériques, B12, C, D, A et E, zinc, sélénium). L'efficacité d'une supplémentation orale sera à vérifier au niveau plasmatique par la correction effective d'une éventuelle carence. Dans le cas inverse, une supplémentation parentérale sera à prévoir.
- Bilan thyroïdien : TSH, FT4
- Echographie rénale, mesure du DFG et de la microalbuminurie/créatinine.

○ Annexe 2. LISTE DES PARTICIPANTS REDACTEURS

Le PNDS a été coordonné par le Pr Pascale de Lonlay et le Dr Muriel Girard

Les rédacteurs : par ordre alphabétique

- Pr Delphine BORGEL, Laboratoire d'hématologie générale, Necker, Paris
- Dr Pierre BROUE, Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, CHU Toulouse, Toulouse
- Dr Arnaud BRUNEEL, Biochimie métabolique et nutrition, Hôpital Bichat - Claude-Bernard, Paris
- Dr Sabrina DA COSTA, Endocrinologie, gynécologie et diabétologie pédiatrique, Necker, Paris
- Pr Dominique DEBRAY, Centre de référence des maladies héréditaires du foie, Necker, Paris
- Dr Thierry DUPRE, Biochimie métabolique et nutrition, Hôpital Bichat - Claude-Bernard, Paris
- Dr David CHEILLAN, Service Biochimie et Biologie Moléculaire, CHU de Lyon HCL, Lyon
- Pr Pascale de Lonlay, Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, Necker, Paris
- Dr Claire DOUILLARD, Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, CHU Lille, Lille
- Dr Muriel GIRARD, Centre de référence des maladies héréditaires du foie, Necker, Paris
- Dr Annie HARROCHE, Service d'Hématologie, Necker, Paris
- Dr Alice KUSTER, Centre de compétence des maladies héréditaires du métabolisme, CHU Nantes, Nantes
- Dr Dominique LASNE, Laboratoire d'Hématologie Générale, Necker, Paris
- Dr Elodie LEBREDONCHEL, Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, CHU Lille, Lille
- Dr Karine MENTION, Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, CHU Lille, Lille
- Dr Camille WICKER, Centre de compétence des maladies héréditaires du métabolisme, CHU Strasbourg, Strasbourg

Les relecteurs :

- Dr Maud BIDET, Cabinet de gynécologie Malakoff – Rennes
- Madame Julie Bonache, association les p'tits CDG
- Dr Anaïs BRASSIER, Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, Necker, Paris
- Dr Christine BROISSAND, pharmacie, Necker, Paris
- Dr Dries DOBBELAERE, Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, CHU Lille, Lille
- Dr Claire-Marine DUFOUR-BERAT, Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, Necker, Paris
- Pr Stéphanie FRANCHI ABELLA, Radiologie pédiatrique, Kremlin-Bicêtre, Paris
- Pr Alain LACHAUX, Centre de référence Wilson, Hospices civils de Lyon, Lyon

- Dr Sandrine LAFFITTE, médecin généraliste
- Dr Noémie LAVERDURE, Centre de référence Wilson, Hospices civils de Lyon, Lyon
- Dr Sandrine VUILLAUMIER, Laboratoire de biochimie métabolique et cellulaire, CHU Paris Nord-Val de Seine - Hôpital Xavier Bichat, Paris

○ **Annexe 3. LISTE DES COORDONNEES DES CENTRES DE REFERENCE ET DE COMPETENCE**

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://mhemofr.org/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/>

○ **Annexe 4. LISTE DES LABORATOIRES DE DIAGNOSTIC**

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)
- au CHU de Lille.

○ Annexe 5. LISTE DES ASSOCIATIONS DE PATIENTS

Association connaître les syndromes cérébelleux – CSC

Adresse :

3 allée de Saint Estèphe

33127 MARTIGNAS SUR JALLE

Téléphone : +33 9 70 44 04 51

Email : contact@csc.asso.fr

Site web : www.csc.asso.fr

Association Les P'tits CDG

Adresse :

16 rue Louis Renard

86000 POITIERS

Site web : www.facebook.com/lesptitscdg

○ Annexe 6. BIBLIOGRAPHIE

1. Cechova A, Altassan R, Borgel D, Bruneel A, Correia J, Girard M, et al. Consensus guideline for the diagnosis and management of mannose phosphate isomerase-congenital disorder of glycosylation. *J Inherit Metab Dis.* 2020;43(4):671-93.
2. Girard M, Douillard C, Debray D, Lacaille F, Schiff M, Vuillaumier-Barrot S, et al. Long term outcome of MPI-CDG patients on D-mannose therapy. *J Inherit Metab Dis.* 2020;43(6):1360-9.
3. Pedersen PS, Tygstrup I. Congenital hepatic fibrosis combined with protein-losing enteropathy and recurrent thrombosis. *Acta Paediatr Scand.* 1980;69(4):571-4.
4. Pelletier VA, Galeano N, Brochu P, Morin CL, Weber AM, Roy CC. Secretory diarrhea with protein-losing enteropathy, enterocolitis cystica superficialis, intestinal lymphangiectasia, and congenital hepatic fibrosis: a new syndrome. *J Pediatr.* 1986;108(1):61-5.
5. Niehues R, Hasilik M, Alton G, Korner C, Schiebe-Sukumar M, Koch HG, et al. Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type Ib. Phosphomannose isomerase deficiency and mannose therapy. *J Clin Invest.* 1998;101(7):1414-20.
6. Schollen E, Dorland L, de Koning TJ, Van Diggelen OP, Huijtmans JG, Marquardt T, et al. Genomic organization of the human phosphomannose isomerase (MPI) gene and mutation analysis in patients with congenital disorders of glycosylation type Ib (CDG-Ib). *Hum Mutat.* 2000;16(3):247-52.
7. Harms HK, Zimmer KP, Kurnik K, Bertele-Harms RM, Weidinger S, Reiter K. Oral mannose therapy persistently corrects the severe clinical symptoms and biochemical abnormalities of phosphomannose isomerase deficiency. *Acta Paediatr.* 2002;91(10):1065-72.
8. Herman RH. Mannose metabolism. I. *Am J Clin Nutr.* 1971;24(4):488-98.
9. Panneerselvam K, Freeze HH. Mannose enters mammalian cells using a specific transporter that is insensitive to glucose. *J Biol Chem.* 1996;271(16):9417-21.
10. Ichikawa M, Scott DA, Losfeld ME, Freeze HH. The metabolic origins of mannose in glycoproteins. *J Biol Chem.* 2014;289(10):6751-61.
11. Fujita N, Tamura A, Higashidani A, Tonozuka T, Freeze HH, Nishikawa A. The relative contribution of mannose salvage pathways to glycosylation in PMI-deficient mouse embryonic fibroblast cells. *FEBS J.* 2008;275(4):788-98.
12. Alton G, Hasilik M, Niehues R, Panneerselvam K, Etchison JR, Fana F, et al. Direct utilization of mannose for mammalian glycoprotein biosynthesis. *Glycobiology.* 1998;8(3):285-95.
13. Rush JS, Panneerselvam K, Waechter CJ, Freeze HH. Mannose supplementation corrects GDP-mannose deficiency in cultured fibroblasts from some patients with Congenital Disorders of Glycosylation (CDG). *Glycobiology.* 2000;10(8):829-35.
14. Chu J, Mir A, Gao N, Rosa S, Monson C, Sharma V, et al. A zebrafish model of congenital disorders of glycosylation with phosphomannose isomerase deficiency reveals an early opportunity for corrective mannose supplementation. *Dis Model Mech.* 2013;6(1):95-105.
15. Helander A, Jaeken J, Matthijs G, Eggertsen G. Asymptomatic phosphomannose isomerase deficiency (MPI-CDG) initially mistaken for excessive alcohol consumption. *Clin Chim Acta.* 2014;431:15-8.
16. de la Morena-Barrio ME, Wypasek E, Owczarek D, Minano A, Vicente V, Corral J, et al. MPI-CDG with transient hypoglycosylation and antithrombin deficiency. *Haematologica.* 2019;104(2):e79-e82.

17. Damen G, de Klerk H, Huijmans J, den Hollander J, Sinaasappel M. Gastrointestinal and other clinical manifestations in 17 children with congenital disorders of glycosylation type Ia, Ib, and Ic. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;38(3):282-7.
18. Jaeken J, Matthijs G, Saudubray JM, Dionisi-Vici C, Bertini E, de Lonlay P, et al. Phosphomannose isomerase deficiency: a carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome with hepatic-intestinal presentation. *Am J Hum Genet.* 1998;62(6):1535-9.
19. Kelly DF, Boneh A, Pitsch S, Gold H, Fietz M, Nelson P, et al. Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome 1b: a new answer to an old diagnostic dilemma. *J Paediatr Child Health.* 2001;37(5):510-2.
20. Abdel Ghaffar TY, Ng BG, Elsayed SM, El Naghi S, Helmy S, Mohammed N, et al. MPI-CDG from a hepatic perspective: Report of two Egyptian cases and review of literature. *JIMD Rep.* 2020;56(1):20-6.
21. Babovic-Vuksanovic D, Patterson MC, Schwenk WF, O'Brien JF, Vockley J, Freeze HH, et al. Severe hypoglycemia as a presenting symptom of carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome. *J Pediatr.* 1999;135(6):775-81.
22. de Koning TJ, Dorland L, van Diggelen OP, Boonman AM, de Jong GJ, van Noort WL, et al. A novel disorder of N-glycosylation due to phosphomannose isomerase deficiency. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998;245(1):38-42.
23. Oren A, Houwen RH. Phosphomannose isomerase deficiency as the cause of protein-losing enteropathy and congenital liver fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1999;29(2):231-2.
24. Westphal V, Kjaergaard S, Davis JA, Peterson SM, Skovby F, Freeze HH. Genetic and metabolic analysis of the first adult with congenital disorder of glycosylation type Ib: long-term outcome and effects of mannose supplementation. *Mol Genet Metab.* 2001;73(1):77-85.
25. Liem YS, Bode L, Freeze HH, Leebeek FW, Zandbergen AA, Paul Wilson J. Using heparin therapy to reverse protein-losing enteropathy in a patient with CDG-Ib. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2008;5(4):220-4.
26. de Lonlay P, Seta N, Barrot S, Chabrol B, Drouin V, Gabriel BM, et al. A broad spectrum of clinical presentations in congenital disorders of glycosylation I: a series of 26 cases. *J Med Genet.* 2001;38(1):14-9.
27. Zentilin Boyer M, de Lonlay P, Seta N, Besnard M, Pelatan C, Ogier H, et al. [Failure to thrive and intestinal diseases in congenital disorders of glycosylation]. *Arch Pediatr.* 2003;10(7):590-5.
28. de Koning TJ, Dorland L, van Berge Henegouwen GP. Phosphomannose isomerase deficiency as a cause of congenital hepatic fibrosis and protein-losing enteropathy. *J Hepatol.* 1999;31(3):557-60.
29. Hendriksz CJ, McClean P, Henderson MJ, Keir DG, Worthington VC, Imtiaz F, et al. Successful treatment of carbohydrate deficient glycoprotein syndrome type 1b with oral mannose. *Arch Dis Child.* 2001;85(4):339-40.
30. de Koning TJ, Nikkels PG, Dorland L, Bekhof J, De Schrijver JE, van Hattum J, et al. Congenital hepatic fibrosis in 3 siblings with phosphomannose isomerase deficiency. *Virchows Arch.* 2000;437(1):101-5.
31. Mention K, Lacaille F, Valayannopoulos V, Romano S, Kuster A, Cretz M, et al. Development of liver disease despite mannose treatment in two patients with CDG-Ib. *Mol Genet Metab.* 2008;93(1):40-3.
32. Janssen MC, de Kleine RH, van den Berg AP, Heijdra Y, van Scherpenzeel M, Lefeber DJ, et al. Successful liver transplantation and long-term follow-up in a patient with MPI-CDG. *Pediatrics.* 2014;134(1):e279-83.
33. Penel-Capelle D, Dobbelaere D, Jaeken J, Klein A, Cartigny M, Weill J. Congenital disorder of glycosylation Ib (CDG-Ib) without gastrointestinal symptoms. *J Inherit Metab Dis.* 2003;26(1):83-5.

34. Iancu TC, Mahajnah M, Manov I, Cherurg S, Knopf C, Mandel H. The liver in congenital disorders of glycosylation: ultrastructural features. *Ultrastruct Pathol.* 2007;31(3):189-97.
35. Schwarzenberg SJ. Congenital hepatic fibrosis-is it really a matter of "a spoonful of sugar?". *Hepatology.* 1999;30(2):582-3.
36. Lipinski P, Cielecka-Kuszyk J, Czarnowska E, Bogdanska A, Socha P, Tyliki-Szymanska A. Congenital disorders of glycosylation in children - Histopathological and ultrastructural changes in the liver. *Pediatr Neonatol.* 2021;62(3):278-83.
37. de Lonlay P, Seta N. The clinical spectrum of phosphomannose isomerase deficiency, with an evaluation of mannose treatment for CDG-Ib. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1792(9):841-3.
38. Deeb A, Al Amoodi A. A novel homozygous mutation in the mannose phosphate isomerase gene causing congenital disorder of glycation and hyperinsulinemic hypoglycemia in an infant. *Clin Case Rep.* 2018;6(3):479-83.
39. de Lonlay P, Cuer M, Vuillaumier-Barrot S, Beaune G, Castelnaud P, Kretz M, et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia as a presenting sign in phosphomannose isomerase deficiency: A new manifestation of carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome treatable with mannose. *J Pediatr.* 1999;135(3):379-83.
40. Bohles H, Sewell AA, Gebhardt B, Reinecke-Luthge A, Kloppel G, Marquardt T. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia--leading symptom in a patient with congenital disorder of glycosylation Ia (phosphomannomutase deficiency). *J Inherit Metab Dis.* 2001;24(8):858-62.
41. Conti LR, Radeke CM, Vandenberg CA. Membrane targeting of ATP-sensitive potassium channel. Effects of glycosylation on surface expression. *J Biol Chem.* 2002;277(28):25416-22.
42. Miller BS, Khosravi MJ, Patterson MC, Conover CA. IGF system in children with congenital disorders of glycosylation. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;70(6):892-7.
43. Tamminga RY, Lefeber DJ, Kamps WA, van Spronsen FJ. Recurrent thrombo-embolism in a child with a congenital disorder of glycosylation (CDG) type Ib and treatment with mannose. *Pediatr Hematol Oncol.* 2008;25(8):762-8.
44. Van Geet C, Jaeken J. A unique pattern of coagulation abnormalities in carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome. *Pediatr Res.* 1993;33(5):540-1.
45. Muhlhausen C, Henneke L, Schlotawa L, Behme D, Gruneberg M, Gartner J, et al. Mannose phosphate isomerase deficiency-congenital disorder of glycosylation (MPI-CDG) with cerebral venous sinus thrombosis as first and only presenting symptom: A rare but treatable cause of thrombophilia. *JIMD Rep.* 2020;55(1):38-43.
46. Barone R, Fiumara A, Jaeken J. Congenital disorders of glycosylation with emphasis on cerebellar involvement. *Semin Neurol.* 2014;34(3):357-66.
47. Schiff M, Roda C, Monin ML, Arion A, Barth M, Bednarek N, et al. Clinical, laboratory and molecular findings and long-term follow-up data in 96 French patients with PMM2-CDG (phosphomannomutase 2-congenital disorder of glycosylation) and review of the literature. *J Med Genet.* 2017;54(12):843-51.
48. Hertz-Pannier L, Dechaux M, Sinico M, Emond S, Cormier-Daire V, Saudubray JM, et al. Congenital disorders of glycosylation type I: a rare but new cause of hyperechoic kidneys in infants and children due to early microcystic changes. *Pediatr Radiol.* 2006;36(2):108-14.
49. Marques-da-Silva D, Francisco R, Webster D, Dos Reis Ferreira V, Jaeken J, Pulinilkunnit T. Cardiac complications of congenital disorders of glycosylation (CDG): a systematic review of the literature. *J Inherit Metab Dis.* 2017;40(5):657-72.
50. He P, Srikrishna G, Freeze HH. N-glycosylation deficiency reduces ICAM-1 induction and impairs inflammatory response. *Glycobiology.* 2014;24(4):392-8.

51. Helander A, Bergstrom J, Freeze HH. Testing for congenital disorders of glycosylation by HPLC measurement of serum transferrin glycoforms. *Clin Chem.* 2004;50(5):954-8.
52. Parente F, Ah Mew N, Jaeken J, Gilfix BM. A new capillary zone electrophoresis method for the screening of congenital disorders of glycosylation (CDG). *Clin Chim Acta.* 2010;411(1-2):64-6.
53. Quintana E, Montero R, Casado M, Navarro-Sastre A, Vilaseca MA, Briones P, et al. Comparison between high performance liquid chromatography and capillary zone electrophoresis for the diagnosis of congenital disorders of glycosylation. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2009;877(24):2513-8.
54. Schollen E, Martens K, Geuzens E, Matthijs G. DHPLC analysis as a platform for molecular diagnosis of congenital disorders of glycosylation (CDG). *Eur J Hum Genet.* 2002;10(10):643-8.
55. Seta N, Barnier A, Hochedez F, Besnard MA, Durand G. Diagnostic value of Western blotting in carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome. *Clin Chim Acta.* 1996;254(2):131-40.
56. van Scherpenzeel M, Steenbergen G, Morava E, Wevers RA, Lefeber DJ. High-resolution mass spectrometry glycoprofiling of intact transferrin for diagnosis and subtype identification in the congenital disorders of glycosylation. *Transl Res.* 2015;166(6):639-49 e1.
57. Helander A, Wielders J, Anton R, Arndt T, Bianchi V, Deenmamode J, et al. Standardisation and use of the alcohol biomarker carbohydrate-deficient transferrin (CDT). *Clin Chim Acta.* 2016;459:19-24.
58. Van Schaftingen E, Jaeken J. Phosphomannomutase deficiency is a cause of carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type I. *FEBS Lett.* 1995;377(3):318-20.
59. Cleasby A, Wonacott A, Skarzynski T, Hubbard RE, Davies GJ, Proudfoot AE, et al. The x-ray crystal structure of phosphomannose isomerase from *Candida albicans* at 1.7 angstrom resolution. *Nat Struct Biol.* 1996;3(5):470-9.
60. Vuillaumier-Barrot S. [Molecular diagnosis of congenital disorders of glycosylation]. *Ann Biol Clin (Paris).* 2005;63(2):135-43.
61. Vuillaumier-Barrot S, Isidor B, Dupre T, Le Bizec C, David A, Seta N. Expanding the Spectrum of PMM2-CDG Phenotype. *JIMD Rep.* 2012;5:123-5.
62. Cousin MA, Conboy E, Wang JS, Lenz D, Schwab TL, Williams M, et al. RINT1 Bi-allelic Variations Cause Infantile-Onset Recurrent Acute Liver Failure and Skeletal Abnormalities. *Am J Hum Genet.* 2019;105(1):108-21.
63. Haack TB, Stauffer C, Kopke MG, Straub BK, Kolker S, Thiel C, et al. Biallelic Mutations in NBAS Cause Recurrent Acute Liver Failure with Onset in Infancy. *Am J Hum Genet.* 2015;97(1):163-9.
64. Marques-da-Silva D, Dos Reis Ferreira V, Monticelli M, Janeiro P, Videira PA, Witters P, et al. Liver involvement in congenital disorders of glycosylation (CDG). A systematic review of the literature. *J Inherit Metab Dis.* 2017;40(2):195-207.
65. Schroeder AS, Kappler M, Bonfert M, Borggraefe I, Schoen C, Reiter K. Seizures and stupor during intravenous mannose therapy in a patient with CDG syndrome type 1b (MPI-CDG). *J Inherit Metab Dis.* 2010;33 Suppl 3:S497-502.
66. Bogdanska A, Lipinski P, Szymanska-Rozek P, Jezela-Stanek A, Rokicki D, Socha P, et al. Clinical, biochemical and molecular phenotype of congenital disorders of glycosylation: long-term follow-up. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):17.
67. de la Fuente M, Penas PF, Sols A. Mechanism of mannose toxicity. *Biochem Biophys Res Commun.* 1986;140(1):51-5.
68. Sharma V, Ichikawa M, Freeze HH. Mannose metabolism: more than meets the eye. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014;453(2):220-8.

69. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016;149(2):315-52.
70. Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, Ichord RN, Journeycake JM, Nowak-Gottl U, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e737S-e801S.
71. Bode L, Eklund EA, Murch S, Freeze HH. Heparan sulfate depletion amplifies TNF-alpha-induced protein leakage in an in vitro model of protein-losing enteropathy. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2005;288(5):G1015-23.
72. Bode L, Freeze HH. Applied glycoproteomics--approaches to study genetic-environmental collisions causing protein-losing enteropathy. *Biochim Biophys Acta*. 2006;1760(4):547-59.
73. Bode L, Murch S, Freeze HH. Heparan sulfate plays a central role in a dynamic in vitro model of protein-losing enteropathy. *J Biol Chem*. 2006;281(12):7809-15.
74. Sharma V, Nayak J, DeRossi C, Charbono A, Ichikawa M, Ng BG, et al. Mannose supplements induce embryonic lethality and blindness in phosphomannose isomerase hypomorphic mice. *FASEB J*. 2014;28(4):1854-69.
75. DeRossi C, Bode L, Eklund EA, Zhang F, Davis JA, Westphal V, et al. Ablation of mouse phosphomannose isomerase (Mpi) causes mannose 6-phosphate accumulation, toxicity, and embryonic lethality. *J Biol Chem*. 2006;281(9):5916-27.
76. Buchanan T, Freinkel N, Lewis NJ, Metzger BE, Akazawa S. Fuel-mediated teratogenesis. Use of D-mannose to modify organogenesis in the rat embryo in vivo. *J Clin Invest*. 1985;75(6):1927-34.
77. Freinkel N, Lewis NJ, Akazawa S, Roth SI, Gorman L. The honeybee syndrome - implications of the teratogenicity of mannose in rat-embryo culture. *N Engl J Med*. 1984;310(4):223-30.
78. Sols A, Cadenas E, Alvarado F. Enzymatic basis of mannose toxicity in honey bees. *Science*. 1960;131(3396):297-8.
79. Lebretonchel E, Duvet S, Douillard C, Foulquier F, Klein A. Variation of the serum N-glycosylation during the pregnancy of a MPI-CDG patient. *JIMD Rep*. 2021;62(1):22-9.
80. Chabbert-Buffet N, Marret H, Agostini A, Cardinale C, Hamdaoui N, Hassoun D, et al. Clinical practice guidelines for contraception by the French National College of Gynecologists and Obstetricians (CNGOF). *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2019;48(7):441-54.
81. Samanta T, Biswas K, Ghosh S, Gupta MK, Basu R, Purkait R, et al. Validation of Revised Baveno VI Criteria for Screening of Varices Needing Treatment in Children with Cirrhosis. *Clin Exp Gastroenterol*. 2020;13:503-9.
82. Duche M, Ducot B, Ackermann O, Guerin F, Jacquemin E, Bernard O. Portal hypertension in children: High-risk varices, primary prophylaxis and consequences of bleeding. *J Hepatol*. 2017;66(2):320-7.
83. Grammatikopoulos T, McKiernan PJ, Dhawan A. Portal hypertension and its management in children. *Arch Dis Child*. 2018;103(2):186-91.
84. Ecochard-Dugelay E, Lambert V, Schleich JM, Duche M, Jacquemin E, Bernard O. Portopulmonary Hypertension in Liver Disease Presenting in Childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;61(3):346-54.
85. Lee WS, Wong SY, Ivy DD, Sokol RJ. Hepatopulmonary Syndrome and Portopulmonary Hypertension in Children: Recent Advances in Diagnosis and Management. *J Pediatr*. 2018;196:14-21 e1.