



HAL
open science

Congenital disorders of glycosylation syndrome de type IA (PMM2-CDG) : étude phénotypique et génétique d'une cohorte française de 29 patients adultes

Marie-Lorraine Monin

► **To cite this version:**

Marie-Lorraine Monin. Congenital disorders of glycosylation syndrome de type IA (PMM2-CDG) : étude phénotypique et génétique d'une cohorte française de 29 patients adultes. Sciences du Vivant [q-bio]. 2013. hal-01732914

HAL Id: hal-01732914

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732914>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

Marie-Lorraine MONIN

Le 18 septembre 2013

**CONGENITAL DISORDER OF GLYCOSYLATION
SYNDROME DE TYPE IA (PMM2-CDG) :
ETUDE PHENOTYPIQUE ET GENETIQUE D'UNE
COHORTE FRANÇAISE DE 29 PATIENTS ADULTES**

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur H. Vespignani	Président
M. le Professeur F. Feillet	Juge
M. le Professeur E. Raffo	Juge
Mme le Professeur N. Seta	Juge
Mme le Docteur D. Héron	Juge

Vice-Doyen « Pédagogie » : **Mme la Professeure Karine ANGIOI**
Vice-Doyen Mission « Sillon lorrain » : **Mme la Professeure Annick BARBAUD**
Vice-Doyen Mission « Finances » : **Professeur Marc BRAUN**

Assesseurs

- 1 ^{er} Cycle :	Professeur Bruno CHENUÉL
- 2 ^{ème} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
- 3 ^{ème} Cycle :	Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
• « DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	
• « DES Spécialité Médecine Générale »	Professeur Paolo DI PATRIZIO
- Commission de Prospective Universitaire :	Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
- Développement Professionnel Continu :	Professeur Jean-Dominique DE KORWIN
- Filières professionnalisées :	M. Walter BLONDEL
- Formation Continue :	Professeur Hervé VESPIGNANI
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Relations Internationales :	Professeur Jacques HUBERT
- Universitarisation des études paramédicales et gestion des mono-appartenants :	M. Christophe NEMOS
- Vie Étudiante :	Docteur Stéphane ZUILY
- Vie Facultaire :	Mme la Docteure Frédérique CLAUDOT
- Étudiants :	M. Xavier LEMARIE

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Patrick BOISSEL - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Pierre BEY - Professeur Patrick BOISSEL - Professeur Michel BOULANGE - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ - Professeure Michèle KESSLER - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD -

Professeur Michel PIERSON - Professeur Michel SCHMITT - Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Michel STRICKER - Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeure Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET - Professeur Michel WAYOFF

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeure Eliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Pierre BORDIGONI - Professeur Pierre FEUGIER - Professeure Marie-Christine BENE

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT

Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT
Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE
Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN
Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT – Professeur Thierry FOLLIGUET

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY - Professeur Athanase BENETOS
Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET
Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteure Aude MARCHAL

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Madame Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

2^{ème} sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

4^{ère} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)

Docteure Lina BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Docteur Stéphane ZUILY

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Docteure Laure JOLY

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

3^{ème} sous-section :

Docteur Olivier MOREL

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

MAÎTRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteure Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

40^{ème} Section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE

Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston
(U.S.A)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)

Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)

Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences
de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-
PAPADOPOULOS (1996)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)

Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)

Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)

Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)

Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)

Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

A Monsieur le Professeur Hervé Vespignani,
Professeur de Neurologie,
Chevalier de l'Ordre des Palmes Académiques,

Nous vous remercions d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse.

Nous vous prions d'accepter nos remerciements et notre reconnaissance pour nous avoir soutenu dans les différentes étapes de notre formation en Neurologie.

A Monsieur le Professeur François Feillet,
Professeur de Pédiatrie,

Vous avez bien voulu nous faire l'honneur de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de notre respectueuse gratitude.

A Monsieur le Professeur Emmanuel Raffo,
Professeur de Pédiatrie,

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous portez en acceptant d'être notre
juge.

A Mme le Professeur Nathalie Seta,
Professeur de Biochimie,

C'est un grand honneur de pouvoir vous compter parmi les membres du jury de cette thèse. C'est grâce à votre aide que nous avons pu débiter le recueil des données nécessaires et vous avez gardé un souci constant de l'avancement de ce travail.

Nous vous exprimons nos sincères remerciements.

A Madame le Docteur Delphine Héron,

Vous nous avez proposé ce sujet éminemment intéressant, à l'intersection de la Neurologie, de la Pédiatrie et de la Génétique.

Vous avez accepté de diriger ce travail et nous vous remercions pour vos conseils et votre soutien au cours des différentes étapes de ce travail de thèse.

Nous vous exprimons notre sincère gratitude et notre profond respect.

A Madame le Professeur Pascale de Lonlay, que je tiens à remercier sincèrement pour son aide. Merci de m'avoir ouvert l'accès aux données des patients que vous suivez.

Aux médecins qui ont pris le temps de répondre à mes demandes, Madame le Docteur Christelle Thauvin et Madame le Docteur Alice Masurel au CHU de Dijon, Madame le Docteur Michèle Mathieu-Dramard au CHU d'Amiens, Madame le Docteur Bénédicte Héron à l'Hôpital Trousseau à Paris, Madame le Docteur Marion Gérard au CHU de Caen, Monsieur le Professeur Jacques Motte au CHU de Reims, Monsieur le Docteur Emmanuel Flamand-Roze à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière à Paris.

A Eric Bauchart, attaché de recherche clinique, pour sa disponibilité.

Au Docteur Alexandra Durr et au Docteur Fanny Mochel, à Monsieur le Professeur Jonveaux, pour m'avoir donné le goût de la Génétique.

Aux équipes médicales et paramédicales rencontrées au cours de mon internat, merci pour tout ce que vous m'avez appris, pour votre professionnalisme et votre convivialité.

A mes collègues internes, rencontrés lors des différents semestres de mon internat.

A Chrystian, merci pour ton soutien et ta patience pour ce travail, tu es là pour moi en toute circonstance, la vie à tes côtés est le plus beau des cadeaux.

A mon père, soutien de la première heure, merci pour ton aide et tes conseils précieux. Mon choix de la médecine vient sans doute de ton exemple.

A ma mère, merci pour ton soutien indéfectible et pour toutes ces petites attentions qui embellissent le quotidien.

A Aliénor, ma sœur qui me fait grandir.

A Diane, Nicolas, Lucie, Alexandre et Gabriel, merci pour nos moments en famille, les repas, les jeux, les histoires, ce n'est pas assez souvent à mon goût !

A Gwendoline, Sébastien, Constantin, Anastasie, Basilisse, Hippolyte et Marie-Hermine, Enfin de retour, votre famille pleine de vie et de soleil calédonien met du baume au cœur.

A mes deux grandes sœurs en particulier qui m'ont toujours encouragée, avec leur expérience d'ainées.

A Marie, qui m'a appris tant de choses.

A Gérard, j'aurais tant aimé que tu sois là aujourd'hui, tu restes toujours présent dans nos cœurs.

A Franie, merci pour tes compliments et ta fierté.

A Fanny, Marie-Alexia, Julie, Elsa, notre amitié est une vraie joie, nos rencontres sont de vrais moments de ressourcement.

A Laure, pour nos discussions, nos interrogations communes, pour les vacances, amie de toujours !

A Lucile, merci pour ton enthousiasme, pour nos équipées à la Pépinière, pour ta chaleureuse amitié.

A Charlène, Karen, Camille, Marine, Charlène et Amandine, merci pour nos rencontres semestrielles et pour tous ces week-end formidables passés ensemble. Nos retrouvailles sont à chaque fois une réjouissance pour chaque étape que franchit l'une d'entre nous, vivement le prochain week-end !

A Katia, ton amitié est précieuse, ton rire communicatif et les moments passés ensemble sont irremplaçables.

A Anne-Laure et Guillaume : « vive la Neuro ! », merci pour votre soutien dans les moments de découragement et pour cette formidable énergie que vous communiquez, vous êtes géniaux !

A Benjamine, Clotilde, Anne-Claire, Aurélie, Eva, Pierre-Adrien, Ludo, Emilien, Vincent, Thomas, Adrien, Brice, Pierre, merci les copains pour les soirées, les vacances, les barbecues... Merci pour cette belle et fidèle amitié !

A Sophie, Lucie et Rémy, Lorraine et Florent, Violaine et Thomas, merci pour notre solide amitié, les colos, la marche, les week-ends, les goûters (n'est-ce pas Lorraine) et tant de souvenirs encore, et j'espère que cette liste n'a pas fini de s'allonger !

SERMENT

« **A**u moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

Tables des Matières

INTRODUCTION	21
CONGENITAL DISORDER OF GLYCOSYLATION IA: BASES BIOCHIMIQUES, MOLECULAIRES ET CLINIQUES	23
I. RAPPEL BIOCHIMIQUE : LA GLYCOSYLATION DES PROTEINES.....	23
II. BASES MOLECULAIRES :.....	28
III. DONNEES CLINIQUES, BIOLOGIQUES ET MORPHOLOGIQUES :.....	31
A. <i>Données cliniques</i>	31
1. Atteinte multi-viscérale.....	33
1.1. Atteinte digestive.....	33
1.2. Atteinte hépatique.....	33
1.3. Atteinte cardio-vasculaire.....	33
1.4. Atteinte rénale.....	34
1.5. Atteinte immunitaire.....	34
1.6. Troubles de la coagulation.....	34
2. Retard staturo-pondéral.....	35
3. Eléments dysmorphiques.....	35
4. Signes neurologiques.....	36
4.1. Ataxie cérébelleuse.....	36
4.2. Neuropathie périphérique.....	36
4.3. L'épilepsie.....	37
4.4. Episodes « Stroke-like.....	37
4.5. Le retard intellectuel.....	39
5. Imagerie cérébrale.....	39
6. Les signes ophtalmologiques.....	40
7. Anomalies musculo-squelettiques.....	41
8. L'atteinte endocrinienne.....	41
8.1. Thyroïde.....	41
8.2. Gonades.....	42
7.3. Autres axes endocriniens.....	42
IV. LES AUTRES TYPES DE CDG SYNDROME.....	43
PATIENTS ET METHODES	46
I METHODE.....	46
II. POPULATION ETUDIEE.....	47

A. Effectifs.....	47
B. Sex Ratio	48
C. Origine	48
D. Âges.....	48
E. Familles.....	49
RESULTATS.....	50
I. PERIODE ANTE ET NEONATALE	50
A. Grossesse et accouchement:	50
B. Premiers signes cliniques.....	51
C. Développement psychomoteur.....	53
II. DONNEES CLINIQUES A L'AGE ADULTE.....	55
A. Mensurations.....	55
B. Signes neurologiques.....	56
1. L'Ataxie cérébelleuse.....	56
2. La Marche.....	56
3. La Neuropathie.....	57
4. L'épilepsie.....	60
5. Les épisodes « stroke-like ».....	62
C. L'atteinte hématologique/thrombotique	62
D. Puberté.....	63
E. L'atteinte squelettique/déformations.....	64
F. Les signes ophtalmologiques	67
G. Eléments morphologiques.....	68
H. Comorbidités	69
III. CAPACITES INTELLECTUELLES, SCOLARITE, DEVENIR PROFESSIONNEL ET AUTONOMIE.....	70
A Capacités intellectuelles	70
B. Scolarité.....	71
C. Devenir professionnel	71
D. Autonomie.....	72
E. Comportement et approche relationnelle	74
IV. EXAMENS PARACLINIQUES.....	75
A. Imagerie cérébrale.....	75
B. Analyse enzymatique et génétique.....	78
C. Analyses biologiques.....	79
V. SUIVI MEDICAL ET PARAMEDICAL	82

DISCUSSION	83
I. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION.....	83
II. PREMIERES CONSTATATIONS.....	84
1. Rupture de suivi médical.....	84
2. Age au diagnostic	85
III. HISTOIRE NATURELLE.....	86
A. Grossesse et accouchement	86
B. Petite enfance.....	86
C. Développement.....	87
1. Croissance.....	87
2. Puberté.....	87
D. Microcéphalie.....	88
E. Développement psychomoteur.....	88
1. Marche	88
2. Langage.....	88
F. Décès.....	89
IV. SYMPTOMES EVOLUTIFS.....	89
A Evolution neurologique.....	89
1. Ataxie cérébelleuse	89
2. Neuropathie	89
3. Perte de la marche	90
B. Evolution ophtalmologique.....	90
1. Rétinopathie	90
2. Strabisme.....	91
C. Evolution musculo-squelettique.....	91
D. Evolution des éléments morphologiques.....	92
V. SYMPTOMES NON EVOLUTIFS.....	93
A. L'épilepsie	93
B. Episodes "stroke-like"	93
VI. CORRÉLATION PHÉNOTYPE-GÉNOTYPE.....	94
VII. APPORT DES EXAMENS COMPLEMENTAIRES.....	95
A. Imagerie.....	95
B. Examens biologiques	96
VIII. CAPACITES INTELLECTUELLES ET DEVENIR	97
IX. PRISE EN CHARGE, SURVEILLANCE ET PREVENTION	98
CONCLUSION.....	101

BIBLIOGRAPHIE102
ANNEXES108

Introduction

Les maladies innées touchant la glycosylation des protéines sont rares. De multiples étapes sont nécessaires pour permettre le branchement des sucres sur certaines protéines et leur conférer une fonctionnalité complète. A chacune de ces étapes intervient une enzyme qui peut être déficiente et expliquer ainsi les anomalies de la glycosylation observées en aval de ce maillon et les manifestations cliniques associées. Les CDG syndromes, acronyme signifiant « Congenital Disorder of Glycosylation » (ou autrefois « Carbohydrate Deficient Glycoprotein ») font référence à une atteinte de la glycosylation des protéines au sens large, le chiffre romain et la lettre alphabétique désignant l'enzyme déficiente de la cascade de glycosylation. A ce jour, le terme consacré pour caractériser le CDG Ia est celui de PMM2-CDG en référence au symbole du gène concerné, PMM2, conduisant à l'enzyme phosphomannomutase déficiente. Désormais, chaque CDG syndrome est désigné par le nom du gène concerné, suivie de l'acronyme CDG pour Congenital Disorder of Glycosylation.

En 2011, plus de 700 cas de PMM2-CDG étaient rapportés dans le monde et la prévalence mondiale de ce syndrome est actuellement estimée à au moins à 1 : 20 000¹ par Jaak Jaeken, pionnier dans la description de l'entité pathologique du CDG syndrome. En France, plus d'une centaine de patients porteurs d'un CDG syndrome sont recensés sur la base d'une analyse enzymatique et génétique, réalisées majoritairement dans le laboratoire de Biochimie de l'Hôpital Bichat- Claude Bernard – Service Professeur Nathalie Seta. Ce syndrome associe des manifestations cliniques très variées. D'un point de vue phénotypique, deux tableaux se distinguent, soit un tableau multi-viscéral s'exprimant dans l'enfance et le plus souvent dès la période néo-natale, soit un tableau marqué davantage par une atteinte neurologique, mais dont le devenir est encore peu précisé, notamment à l'âge adulte.

En effet, le PMM2-CDG a fait l'objet de très nombreuses publications chez l'enfant et le nouveau-né. Quelques cas seulement sont rapportés chez des adultes sans qu'en soit réellement analysée la spécificité ainsi que les diverses problématiques à cette

période de la vie : parcours scolaire, formation et insertion professionnelles, insertion sociale et lieu de vie, évolution de la maladie. La situation de handicap est-elle stable dans le temps ainsi que des études le suggèrent ? Existe-t-il une évolutivité propre de la maladie indépendamment du seul vieillissement, concernant l'ensemble des composantes du syndrome ou certaines atteintes particulières ? Quelle surveillance convient-il de proposer à ces patients lorsqu'ils atteignent l'âge adulte ? Comment mieux organiser leur suivi et peut être ainsi réduire d'éventuels sur-handicaps ?

Ce travail porte sur une cohorte de patients français porteurs d'un PMM2-CDG syndrome et âgés de 15 ans au moins au 31 décembre 2012. Le principal objectif de ce travail est de préciser le phénotype clinique, en particulier neurologique de patients de plus de 15 ans, afin d'avoir une idée plus précise de l'histoire naturelle de ce syndrome, et de la prise en charge à mettre en place. Ces données pourront contribuer à apporter des éléments d'information utiles aux professionnels et aux familles pour optimiser leur accompagnement.

Congenital Disorder of Glycosylation Ia: Bases biochimiques, moléculaires et cliniques

L'identification d'un syndrome clinique rassemblant une atteinte systémique, une dysmorphie particulière et un retard des acquisitions remonte au début des années 1980, décrite par l'équipe de Jaak Jaeken en Belgique². En 1984, Jaeken et Van Eijk décrivent l'anomalie de la glycosylation de la transferrine associée à ce tableau clinique³. Yamashita et al. identifient en 1993 que l'anomalie doit se situer au début de la cascade de glycosylation puis Pannerselvam et al. démontrent que l'incorporation de mannose est diminuée dans les oligosaccharides et les précurseurs lipidiques⁴. Le rôle de la phosphomannomutase (convertissant le mannose-6-P en mannose-1-P) a été ensuite décrit et la déficience de cette enzyme retrouvée chez les patients par l'équipe de Jaeken en 1995⁵. Le gène *PMM2* est identifié deux an plus tard par Matthijs et al⁶.

I. Rappel biochimique : la glycosylation des protéines

La glycosylation des protéines survient après leur traduction au sein du cytosol. Elle consiste en l'adjonction de chaînes glycanes, qui vont concourir à l'établissement de fonctionnalités particulières (reconnaissance immunitaire, adhésion, différenciation, interactions avec d'autres molécules, etc.). Pour chacune de ces étapes de fabrication et de branchement de ces oligosaccharides correspond une réaction catalysée par une enzyme donnée. Dès lors, un défaut de synthèse liée à une erreur innée du métabolisme des enzymes impliquées dans la glycosylation induira un dysfonctionnement de nombreuses protéines et glycoprotéines.

On distingue d'une part la N-glycosylation qui consiste en l'adjonction d'un oligosaccharide sur un résidu Asparagine (selon une séquence protidique consensus de reconnaissance) et d'autre part la O-glycosylation qui survient en aval de la N-glycosylation et consiste en l'adjonction de sucres sur des résidus Sérine ou Thréonine (sur une molécule Oxygène de leur chaîne latérale), principalement au niveau de l'appareil de Golgi.

La plupart des sucres ou résidus osidiques branchés correspondent généralement à une N-acétylglucosamine (GlcNAc), ainsi qu'à des résidus Mannosyls (Man), Galactose (Gal), fucose et d'acide sialique. La N-glycosylation fait intervenir un transporteur lipidique, le Dolichol-pyrophosphate (dol-P), situé au niveau de la membrane du réticulum endoplasmique (RE). L'oligosaccharide est assemblé dans un premier temps sur le dol-P (étape cytosolique). Dans un deuxième temps, l'oligosaccharide est transféré depuis le dol-P vers un site potentiel de N-glycosylation de la protéine cible, déterminé par la séquence consensus contenant un résidu Asparagine (Figure 1).

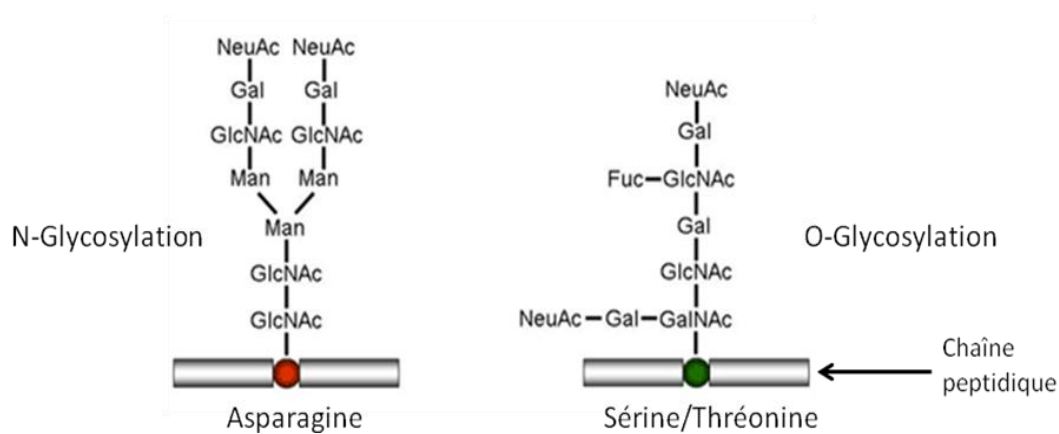


Figure 1 : Adjonction d'oligosaccharides selon les procédés de N-Glycosylation et O-Glycosylation

Le CDG syndrome regroupe les maladies liées à un défaut de la N-glycosylation dû à une atteinte enzymatique d'origine génétique et qui peut toucher de manière élective toutes les étapes de la glycosylation. A ce jour, plus de 50 enzymes sont impliquées dans les anomalies de la glycosylation⁷ En fonction de l'enzyme concernée, les manifestations cliniques vont varier, associant à des degrés divers des signes d'atteinte multiviscérale et neurologiques (Tableau 3 et 4, pp 30-31).

On distingue deux grands groupes de CDG syndrome selon l'étape de la glycosylation déficitaire. Ils correspondent d'une part, à une étape limitante située en amont du transfert de l'oligosaccharide sur la chaîne peptidique lors des étapes cytosoliques et du réticulum endoplasmique (CDG de type I) et d'autre part à un défaut situé en aval de ce transfert (CDG de type II) lors de l'étape de maturation au sein du réticulum endoplasmique et de l'appareil de Golgi.

Le PMM2-CDG est lié à un déficit de la phosphomannomutase, enzyme intracellulaire cytosolique et nécessaire à la transformation du mannose-6-phosphate en mannose-1-phosphate dans le cytosol. Le mannose-1-phosphate sera ensuite être incorporé à la chaîne saccharidique (Figure 1).

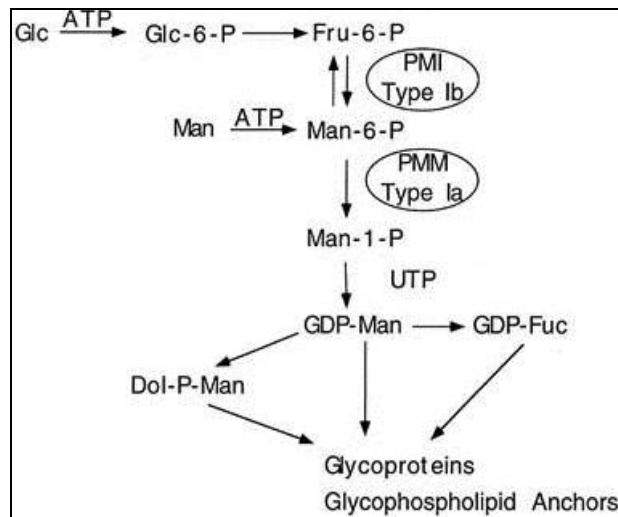


Figure 2 : Rôle de la Phosphomannomutase (PMM) pour la production de Mannose-1 Phosphate, qui est ensuite utilisé pour former les oligosaccharides.

Le diagnostic biochimique repose dans un premier temps sur l'étude glycosylation des glycoprotéines puis est complété par l'étude de l'activité enzymatique de la phosphomannomutase :

- Profil de glycosylation de la transferrine sur un prélèvement sanguin par focalisation isoélectrique :

Cette glycoprotéine comporte des résidus polysaccharidiques se terminant par un acide sialique. Huit isoformes différentes sont décrites en fonction du nombre de molécules d'acide sialique greffées aux résidus polysaccharidiques. Chez le sujet sain, la forme tétrasialylée prédomine, alors que les formes asialylées, monosialylées et bisialylées (formes peu sialylées correspondant à la transferrine carboxydéficente ou CDT) représentent moins de 2% de la totalité de la transferrine (Table 1). Le profil particulier de l'ensemble des patients CDG se caractérise par une diminution des formes tétrasialylées de la transferrine et une augmentation des proportions des formes

asialylées et disialylées de la protéine. Devant ce type de profil anormal, une analyse génétique est ensuite réalisée.

Transferrine	profil normal	PMM2-CDG
Isoforme tétrasialylée	80%	↘
Isoforme pentasialylée	15%	↘
Isoforme hexasialylée	1%	↘
Isoformes peu sialylées	< 2 %	↗↗

Tableau 1 : Profil de sialylation de la transferrine observé chez un sujet sain et chez un individu porteur d'un PMM2-CDG.

Actuellement cette technique initiale d'isoélectrofocalisation de la transferrine a été remplacée par une électrophorèse sur gel d'acrylamide associé à un Western Blot de plusieurs glycoprotéines sériques⁸ : transferrine, haptoglobine, alpha-antitrypsine, alpha-1-glycoprotéine. En effet, les glycoprotéines des patients CDG vont présenter des poids moléculaires différents de ceux d'un sujet sain. Cet examen permet donc de porter le diagnostic positif de troubles de la glycosylation, l'enzyme déficiente devant ensuite être identifiée pour permettre le diagnostic précis du sous-type de CDG syndrome. Le Western Blot permet de dépister désormais la plupart des patients porteurs d'une anomalie de la glycosylation (Laboratoire de Biochimie, Hôpital Bichat).

- Dosage de l'activité enzymatique de la phosphomannomutase dans les leucocytes et/ou les fibroblastes du sujet. L'activité est soit nulle, soit très diminuée, comparativement à un sujet sain ou hétérozygote⁵. Les mesures sont réalisées sur la phosphomannomutase (CDG-Ia), sur la phosphomannose isomérase impliquée dans le CDG-Ib ainsi que sur d'autres protéines impliquées dans d'autres étapes de la glycosylation : hexokinase, phosphoglucose isomérase, phosphoglucomutase.

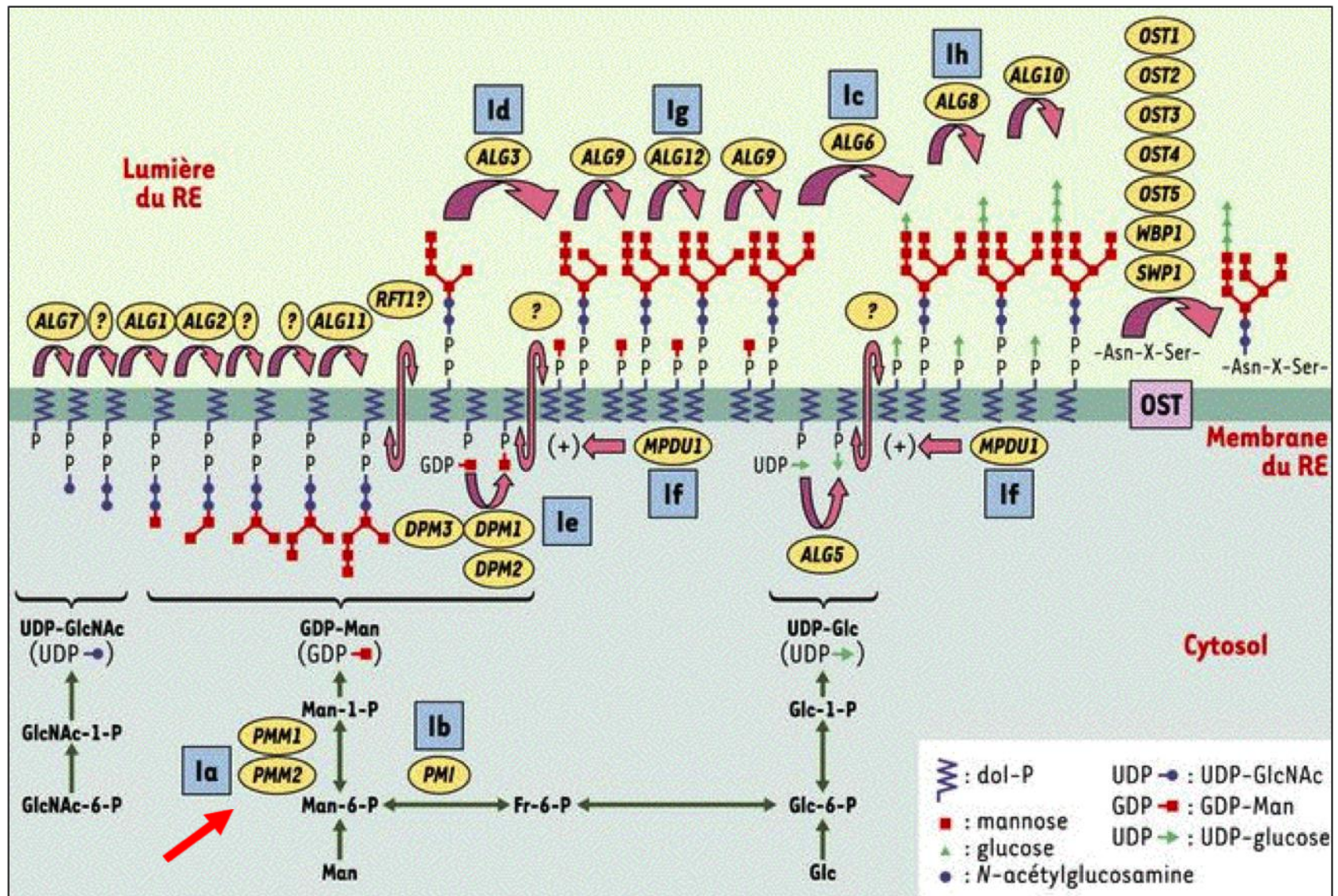


Figure 3 : Les étapes de la N-glycosylation : les cercles jaunes définissent les enzymes impliquées, les carrés bleus correspondent aux différents CDG décrits en fonction de l'enzyme déficiente. (D'après Dupré et al.)

II. Bases moléculaires :

Des anomalies dans plusieurs gènes ont pu être identifiées dans les déficits de la glycosylation. Comme dans nombre de maladies impliquant un mécanisme enzymatique, la pathogénie repose sur un modèle récessif. Dans le PMM2-CDG, le gène concerné est localisé en 16p13. Le locus PMM1 (le premier découvert) n'est pas impliqué (chromosome 22)⁹.

Le gène PMM2 comporte 8 exons et code pour une protéine de 246 acides aminés. Il comporte de nombreux polymorphismes. En 2012, plus de 80 mutations sont recensées dans le monde¹⁰. Certaines mutations sont plus fréquentes, telle la mutation p.R141H, dont la fréquence allélique à l'état hétérozygote peut être estimée entre 1/60 et 1/80 en fonction des populations¹¹.

Les variations de séquence (polymorphisme ou mutation) sont définies selon leur mécanisme (mutation ponctuelle, délétion, insertion) et par leur localisation au niveau du gène concerné. Elles peuvent être exprimées selon leur localisation sur la séquence d'ADN complémentaire obtenue par séquençage (ex : c.422G>A, « c. » pour ADN complémentaire, 422 pour la position de la base, G étant la base de référence et A étant la base substituée). Elles peuvent également être dénommées selon la localisation sur la séquence protéique (ex : p.R141H, « p. » correspondant à « protéine », R et H faisant référence aux acides aminés de référence et de substitution, 141, correspondant à la position de l'acide aminé sur la chaîne peptidique).

Lorsque le diagnostic de PMM2-CDG est cliniquement suspecté, on procède d'abord à une étude des glycoprotéines sériques sur le sérum puis à une analyse enzymatique sur les leucocytes et/ou les fibroblastes du sujet. L'analyse génétique n'est réalisée que si le profil des protéines glycosylées est évocateur d'un PMM2-CDG. Selon cette procédure, une mutation au moins du gène PMM2 est retrouvée dans 100% des cas.

La grande majorité des mutations de PMM2 sont de type ponctuel. Elles sont recherchées par analyse de séquence. Il existe également des délétions et duplications qui peuvent être elles aussi recherchées dans un second temps en l'absence d'identification des 2 mutations causales par le seul séquençage. Ces délétions/duplications peuvent être mises en évidence par PCR quantitative, MPLA, CGH array.

En l'absence de mutation identifiée, l'analyse des polymorphismes (reconstitution d'haplotypes au sein d'une famille) peut permettre de découvrir une nouvelle mutation, plus ou moins couplée à l'utilisation de nouvelles techniques de séquençage (exome).

L'analyse des polymorphismes interfamilial a permis l'identification d'un effet fondateur pour certaines mutations, notamment dans certains pays : E139K en France¹², F119L en Scandinavie¹³. Un effet fondateur est rapporté également pour la mutation la plus fréquente R141H¹⁴, mais n'a pas été démontré en France (absence d'effet ou effet très ancien)¹⁵.

Les variations retrouvées sur la séquence du patient suspectées d'être une réelle mutation sont ensuite étudiées à l'échelle cellulaire. Un dosage de l'activité enzymatique de la phosphomannomutase est réalisé dans des cellules (E. Coli ou S. Cerivisiae) qui ont préalablement subi une mutagenèse dirigée sur cette variation de séquence.

La mutation R141H entraîne une activité nulle de la phosphomannomutase chez E. Coli mutée, mais la plupart des autres mutations étudiées sont associées à une activité résiduelle de l'enzyme supérieure à 10% (et donc pour certaines de ces mutations s'associer à un phénotype un peu moins sévère)¹⁶. Néanmoins, certaines mutations identifiées n'ont pas à ce jour été validées sur le plan enzymatique. La seconde réserve à apporter est que cette technique reste une preuve indirecte car réalisée in vitro.

Les mutations identifiées sont pour l'immense majorité retrouvées sur le mode hétérozygote composite, et c'est notamment toujours le cas pour la mutation R141H, la plus fréquente. L'hypothèse est que les formes homozygotes conduisent à un phénotype trop sévère et sont donc létales, hypothèse renforcé par l'activité enzymatique nulle de

la protéine mutée. Pour étayer cette hypothèse, la plupart des patients porteurs d'un PMM2-CDG n'ont pas de parents apparentés. La grande variabilité phénotypique peut être reliée au grand nombre de mutations existantes et diversement associées. Certaines mutations décrites entraînent soit un phénotype plus modéré^{17,18,19} soit, au contraire, sont associées à des formes plus sévères^{20,21}, ce qui serait expliqué par un effet perte de fonction. Cependant, les phénotypes varient également au sein d'une même fratrie, et il reste difficile d'affirmer l'existence d'un effet plus ou moins propre à chaque mutation, d'autant que la plupart des mutations sont rares, voire connues dans une seule famille.

III. Données cliniques, biologiques et morphologiques :

A. Données cliniques

Les premiers patients porteurs d'un tableau clinique comportant un retard intellectuel et une atteinte polyviscérale, associé à un profil biochimique particulier ont été identifiés en 1980 par Jaak Jaeken². C'est 4 ans plus tard que le lien est fait avec les troubles de la glycosylation chez ces patients, permettant d'identifier un marqueur biologique pour cette affection³. Le phénotype neurologique a ensuite été rapporté à cette même anomalie²⁰.

Les symptômes apparaissent le plus souvent dès la période néonatale alors que dans la plupart des cas, la grossesse et l'accouchement se déroulent sans élément évocateur. Quelques cas d'hydramnios sont cependant rapportés et plus récemment d'anasarque^{22,23}.

De nombreux symptômes sont décrits chez les patients porteurs d'un PMM2-CDG. On distingue donc deux catégories phénotypiques particulières. D'une part, une forme multiviscérale (s'exprimant dès la période néonatale et associant symptômes digestifs et neurologiques) et d'autre part une forme neurologique, dont les premiers signes apparaissent généralement avant la fin de la première année de vie²⁰, associée à une atteinte viscérale plus atténuée. Les formes les plus sévères peuvent conduire au décès plus ou moins précocement du fait d'une défaillance multiviscérale (hépatique, digestive, cardiaque).

Les manifestations cliniques les plus fréquentes sont rapportées dans le tableau 1 :

Atteinte viscérale

- insuffisance hépatique
- atteinte rénale
- retard staturo-pondéral
- épanchement péricardique
- difficultés à la prise alimentaire
- coagulopathie

Eléments dysmorphiques

- yeux en amandes
- grand front
- orientation oblique vers le haut et le dehors des fentes palpébrales
- mamelons ombiliqués
- anomalie de répartition des graisses

Signes neurologiques

- hypotonie
- ataxie cérébelleuse
- neuropathie périphérique
- crises épileptiques
- épisodes "stroke-like"
- strabisme
- rétinite pigmentaire
- Retard des acquisitions psychomotrices

Troubles musculo-squelettiques

- ostéopénie
- scoliose
- déformation thoracique
- hyperlaxité ligamentaire

Atteinte endocrinienne

- hypothyroïdie
- insuffisance ovarienne
- hypogonadisme hypergonadotrope

Tableau 2 : Manifestations cliniques du *PMM2*-CDG les plus fréquentes.

1. Atteinte multi-viscérale

Elle se manifeste en règle dès la période néonatale ou les premiers mois de vie par des difficultés d'alimentation, associée à une défaillance hépatique, digestive, hématologique (coagulation) se révélant dans les cas les plus graves par une décompensation oedémato-ascitique. Elle concernerait environ la moitié des patients qui naissent porteurs d'un PMM2-CDG²⁰.

1.1. Atteinte digestive

Elle s'intègre à l'atteinte multiviscérale et consiste généralement en une entéropathie exsudative avec perte protéique ou, si l'atteinte est plus modérée, en une diarrhée avec stéatorrhée, plus ou moins chronique.

1.2. Atteinte hépatique

Cliniquement, il existe souvent une hépatomégalie et sur le plan biologique une élévation des transaminases plus ou moins importante. Dans les cas les plus sévères, une stéatose hépatique voire une fibrose hépatique avec une insuffisance hépatique et une atteinte portale peuvent survenir. L'atteinte hépatique, néonatale lorsqu'elle est sévère, conditionne le pronostic de la maladie avec environ 20% de décès dans les premières années de vie²⁴.

1.3. Atteinte cardio-vasculaire

De rares malformations cardiaques sont décrites dans la littérature concernant de 1 à cas selon les publications, principalement des anomalies conotruncales²⁵ (tronc artériel commun, tétralogie de Fallot) qui peuvent être corrigées. Il peut s'agir également de cardiomyopathies de type hypertrophiques²⁶ qui conditionnent le pronostic vital par leur sévérité (insuffisance cardiaque, ischémie...). Des épanchements péricardiques de plus ou moins grande abondance sont aussi rapportés conduisant parfois à une menace vitale ^{26,27}. L'atteinte cardiaque est rarement isolée. Une anasarque est parfois rapportée dès la période anténatale^{28,29}.

1.4. Atteinte rénale

La fonction rénale est altérée essentiellement dans les formes multi-viscérales de PMM2-CDG. Sur la cohorte publiée par De Lonlay et al²⁰, 11 cas sur les 20 rapportés présentent une tubulopathie dont 9 cas avec un phénotype multiviscéral. Néanmoins, dans les formes neurologiques, les reins peuvent avoir un aspect hyperéchogène en échographie³⁰ et parfois présenter des microkystes corticaux³¹.

1.5. Atteinte immunitaire

Du fait du rôle des glycoprotéines dans les phénomènes d'adhésion cellulaire, il est logique de penser que les patients PMM2-CDG puissent présenter des troubles de l'immunité, notamment cellulaire. Les propriétés chimiotactiques des polynucléaires neutrophiles semblent être altérées sans qu'il y ait de trouble de l'adhésion cellulaire démontrables in vitro³², ce qui a été étudié chez seulement 2 patients. La réponse de ces patients aux vaccinations est cependant diminuée³² et un seul PMM2-CDG présente une diminution patente des taux d'immunoglobulines circulantes (IgG, IgA, IgM)²⁰. Sur le plan clinique, ces perturbations sont responsables d'une sensibilité accrue aux infections bactériennes.

1.6. Troubles de la coagulation

Ils seraient la conséquence directe d'une réduction de la synthèse de plusieurs facteurs ou inhibiteurs de la coagulation que sont les glycoprotéines telles que les facteurs IX et XI, antithrombine III, les protéines C et S. Les patients PMM2-CDG peuvent présenter des accidents thrombotiques ou hémorragiques. La variabilité des troubles observés (hémorragie/thrombose) peut être expliquée par le déséquilibre entre les facteurs dont les taux sont diminués et les autres molécules impliquées dans le phénomène de coagulation (déséquilibre entre les facteurs de coagulation et les inhibiteurs)³³. La proportion de patient ayant présenté un événement thrombotique est difficile à évaluer, 6 cas sont mentionnés dans l'étude d'Arnoux et al. de 2008 qui relève également la description de 17 autres cas de la littérature.

2. Retard staturo-pondéral

La croissance intra-utérine n'est généralement pas affectée³⁴. Au delà de la période néonatale peut apparaître un retard de croissance, généralement harmonieux qui concerne de 55 à 100% des patients selon les études ^{20,35,34}. Il peut être important et atteindre -3 DS chez des enfants présentant des mensurations normales à la naissance. On n'observe pas de cassure nette de la courbe de croissance mais un ralentissement survenant dès les premières semaines de vie. Les raisons de ce retard staturo-pondéral sont multiples. Il résulte en particulier des difficultés d'alimentation présentes dès la période néonatale liées à l'atteinte neurologique, notamment l'hypotonie, et de l'atteinte viscérale responsable de l'entéropathie et de la malabsorption digestive. Des perturbations hormonales sont également impliquées puisqu'elles dépendent pour certaines de glycoprotéines pour leur synthèse, leur transport, et leur stockage: IGF-1, thyroxine, hormone de croissance, etc.

3. Eléments dysmorphiques

Ils n'apparaissent pas au premier plan. Plus ou moins marquée selon les patients, la dysmorphie est souvent décrite comme discrète. Elle associe plusieurs traits caractéristiques :

- Au niveau du visage sont observés pour environ la moitié des patients²⁰ :

- des fentes palpébrales orientées en haut en dehors,
- une grande bouche, une lèvre supérieure fine,
- des pavillons d'oreilles de grande taille,
- un front parfois proéminent²⁰.

- Les mamelons sont ombiliqués (ou inversés) de manière constante chez l'enfant³⁵, cette caractéristique semble disparaître à l'âge adulte puisque 3/8 patients n'ont pas ce trait morphologique dans la cohorte de Pérez-Dueñas et ce sont les 3 patients les plus âgés³¹.

- La répartition des graisses est modifiée dans 50 à 90% des cas^{35,31}. On peut observer des zones de lipotrophie, principalement au niveau des extrémités et en opposition des

zones d'accumulation sous cutanée au niveau du pubis, du périnée, des fesses et de la face postérieure des cuisses³⁵.

4. Signes neurologiques

Ils sont dominés par l'hypotonie présente le plus souvent dès la naissance et un retard dans les acquisitions motrices³⁶. La tenue de tête et la station assise sont acquises avec un retard variable ainsi que la marche qui n'est parfois jamais acquise ou uniquement avec une aide. Le développement peut aussi être directement perturbé par une ataxie cérébelleuse gênant par elle-même l'acquisition de la marche et le développement de la motricité fine

4.1. Ataxie cérébelleuse

Elle est à la fois statique et cinétique, en lien avec une atrophie³⁷ plus ou moins marquée du cervelet sans toutefois qu'il y ait de corrélation radio-clinique. Elle semble concerner entre 80 et 90% des patients selon les cohortes^{20,31,38}. De manière inconstante une atrophie du tronc cérébral est rapportée. Elle est responsable des troubles oculomoteurs observés : poursuite saccadique, saccades lentes et nystagmus. Lorsque le phénotype est moins sévère³⁹, les signes ataxiques peuvent apparaître au tout premier plan et conduisent parfois à évoquer une mitochondriopathie⁴⁰ lors de l'enquête diagnostique.

4.2. Neuropathie périphérique

Environ 50% des patients auraient des signes cliniques de neuropathie^{20,31}. La proportion pourrait monter à 100% chez les adultes avec une évaluation électromyographique³⁸. Elle apparaît être une des manifestations évolutives du PMM2-CDG de même que la rétinopathie et l'atteinte viscérale. Elle se caractérise cliniquement par une amyotrophie limitée aux extrémités, associée à des troubles trophiques (extrémités froides, acrocyanose...) plus ou moins marqués, jusqu'à une abolition des réflexes ostéo-tendineux et de la pallesthésie. Elle touche préférentiellement les membres inférieurs mais peut être présente au niveau des membres supérieurs, ainsi que l'attestent les enregistrements électrophysiologiques. Conjugée à l'ataxie

cérébelleuse, les troubles de la proprioception peuvent être à l'origine de difficultés secondaires observées lors de la station debout et la marche.

L'examen électromyographique est le plus souvent normal. Une diminution des vitesses de conduction est parfois rapportée².

4.3. L'épilepsie

Elle est inconstante et concernerait de 25 à 50% des patients^{20,35}. Lorsqu'elle est présente, elle débute généralement dans la petite enfance par la survenue de convulsions fébriles atypiques. Elle associe ensuite des crises fébriles et non fébriles, partielles ou généralisées³⁵. Des états de mal épileptiques sont également décrits.

L'électroencéphalogramme révèle de manière inconstante, des altérations dans les tracés de veille ou de sommeil. Le traitement de l'épilepsie associée au PMM2-CDG fait appel aux thérapeutiques classiques. Leur efficacité est la plupart du temps satisfaisante, mais le traitement doit être poursuivi à long terme car les crises réapparaissent avec les tentatives d'arrêt de traitement³⁸.

4.4. Episodes « Stroke-like

De rares cas (aucun cas^{20,38} jusque environ 10% des patients³¹) sont décrits. Les épisodes Stroke-like correspondent à la survenue d'un déficit neurologique aigu, dont les caractéristiques cliniques sont semblables à un accident vasculaire cérébral. L'imagerie par résonance magnétique retrouve les caractéristiques radiologiques d'une ischémie récente, à savoir une restriction de la diffusion dans la zone concernée mais celle-ci ne coïncide pas avec un territoire vasculaire artériel. Ils sont attribués à la survenue aiguë d'un œdème cérébral cytotoxique plus ou moins étendu.

Sur le plan clinique, ils apparaissent généralement en contexte fébrile ou sont secondaires à un traumatisme mineur (chute). Ces épisodes surviennent de manière inconstante mais peuvent être récidivants. Ils se caractérisent par l'apparition en quelques heures d'un déficit neurologique (trouble moteur, aphasie, altération de la vigilance...) et sont résolutifs en l'espace de quelques heures à quelques jours. Ils reproduisent cliniquement les symptômes d'un AVC et doivent être considérés comme

tels jusqu'à la réalisation d'une imagerie cérébrale (IRM) avec notamment des séquences de diffusion⁴¹.

Pour ces épisodes, la question d'un continuum avec la survenue, beaucoup plus rare, d'authentiques accidents vasculaires ischémiques, souvent en lien avec une perturbation plus aigue de la coagulation³³ reste posée. Un seul cas d'accident vasculaire cérébral hémorragique est décrit dans la littérature⁴² (AVC néonatal survenu dans un contexte d'hypoprothrombinémie).

Sur le plan biologique, des anomalies des paramètres de la coagulation (baisse des facteurs IX, XI, XII, Antithrombine III, protéine C et S) sont retrouvées à la fois chez des patients ayant présenté un événement vasculaire et chez des patients indemnes. Le déséquilibre supplémentaire de certains facteurs (augmentation du facteur VIII et moindre diminution du facteur IX) pourrait favoriser les thromboses³³.

La récupération de ces épisodes est complète, avec normalisation de l'IRM. la durée de récupération peut en revanche varier de quelques heures à quelques mois³³.

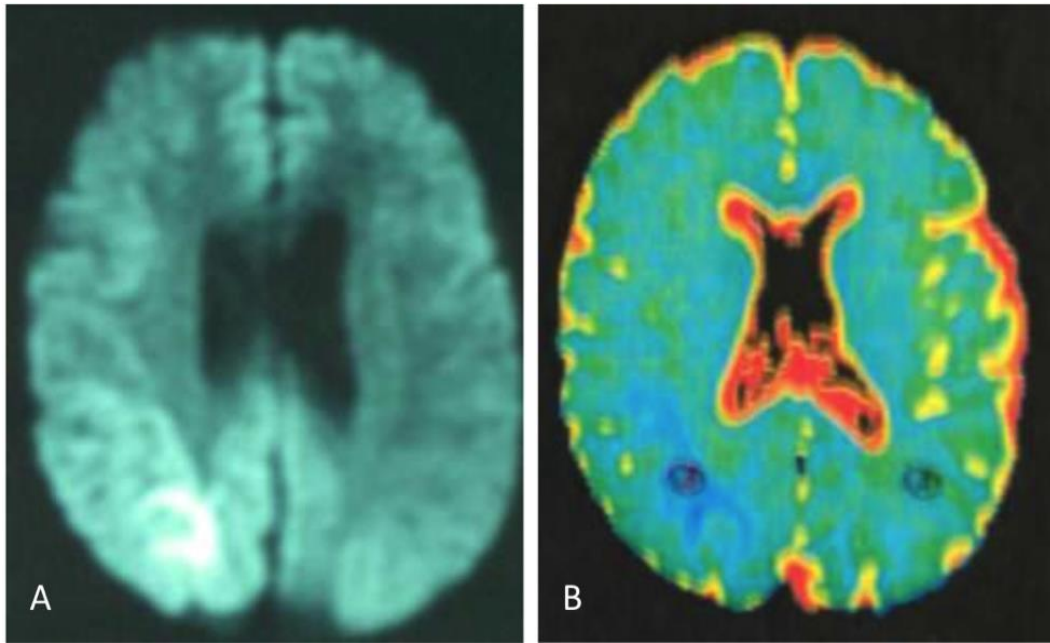


Image 1 : D'après Arnoux et al, IRM en séquence de Diffusion (A) et cartographie du coefficient apparent de diffusion ou ADC (B). On observe un hypersignal en diffusion de la région occipitale droite avec diminution du coefficient apparent de diffusion, cette image ne correspondant pas à un territoire vasculaire artériel.

4.5. *Le retard intellectuel*

Il existe une très grande hétérogénéité du développement intellectuel chez les patients PMM2-CDG⁴³. Cette hétérogénéité pourrait être en lien avec le génotype des patients tel que le suggère une relative homogénéité des capacités intellectuelles observée dans les fratries où plusieurs membres sont atteints. La grande majorité des patients nécessite néanmoins une scolarisation adaptée³¹, en milieu ordinaire ou spécialisée selon les situations. La scolarité et le développement psycho-intellectuel peuvent être de plus perturbés par les difficultés motrices liées à l'hypotonie et à l'ataxie.

5. *Imagerie cérébrale*

Si l'IRM a supplanté le scanner dans l'analyse morphologique des structures cérébrales, ce dernier reste d'un accès plus pratique et rapide pour les patients porteurs d'un handicap moteur et intellectuel.

Les patients PMM2-CDG présentent une atrophie cérébelleuse mais l'atrophie peut aussi concerner le pont. Il ne semble pas y avoir de corrélation anatomo-clinique. Une étude en IRM d'enfants PMM2-CDG âgés de 12 jours à 2 ans évoque la probable combinaison d'une hypoplasie cérébelleuse associée à un phénomène d'atrophie au cours de la petite enfance⁴⁴. L'atrophie semble ensuite ne pas s'aggraver avec l'âge⁴⁵.

Il n'y a pas d'autre anomalie constatée, notamment pas de malformation de la fosse postérieure ni de la région sus-tentorielle. Aucune anomalie de la substance blanche sus-tentorielle n'est décrite, notamment du corps calleux.

Lors d'un épisode stroke-like, l'IRM cérébrale a toute sa place afin de faire la différence avec un authentique AVC ischémique⁴¹.

6. Les signes ophtalmologiques

Il existe un strabisme quasi constant chez les patients PMM2-CDG. Celui-ci constitue parfois le premier point d'appel. Ses caractéristiques sont variables : souvent décrit comme alternant, il est parfois responsable d'amblyopie. Il peut être rarement amené à disparaître au cours de l'enfance. Des troubles de la réfraction sont associés de manière variable⁴⁶, essentiellement une myopie.

La rétinopathie pigmentaire n'apparaît que secondairement, à un âge variable selon les patients (de la petite enfance à l'âge adulte). Elle se caractérise cliniquement par une gêne à ressentie à l'obscurité et une réduction progressive du champ visuel qui se limite à une vision centrale du fait de l'atteinte des bâtonnets. La rétinopathie est l'une des atteintes susceptibles d'évoluer au cours de la vie des patients porteurs d'un PMM2-CDG. Elle est mise en évidence par la réalisation d'un fond d'œil et peut l'être de manière plus précoce par un électrorétinogramme démontrant une altération élective des bâtonnets⁴⁷. L'hypothèse physiopathologique repose sur l'atteinte de glycoprotéines intervenant au niveau des photorécepteurs (opsine, interreceptor binding protein)⁴⁸.

7. Anomalies musculo-squelettiques

Au cours du développement des enfants porteurs d'un PMM2-CDG, des troubles squelettiques peuvent apparaître. Ils sont secondaires à l'hypotonie, aux troubles de la marche et de la statique.

Une scoliose est fréquente, nécessitant un traitement orthopédique voire chirurgical. Elle peut s'accompagner d'une déformation thoracique évolutive et entraîner secondairement des difficultés respiratoires qui peuvent significativement altérer directement le pronostic. Enfin, chez les patients PMM2-CDG, une hyperlaxité ligamentaire fréquente est pourvoyeuse d'entorses et aggrave l'instabilité à la marche.

Les patients PMM2-CDG présentent pour la plupart une ostéopénie plus ou moins sévère. Si celle-ci reste le plus souvent asymptomatique, elle peut se révéler lors de traumatismes minimes par des fractures qui viendront aggraver les difficultés musculo-squelettiques et perturber un peu plus l'autonomie de ces patients. Le risque de fracture est en conséquence à prendre spécifiquement en compte de même que leurs complications potentielles sur ce terrain fragile (immobilisation prolongée et risque thrombotique, aggravation de la déminéralisation, pseudarthrose, déformations et attitudes vicieuses..) avec leurs conséquences sur l'autonomie et de possibles manifestations douloureuses.

8. L'atteinte endocrinienne

8.1. Thyroïde

Une élévation de la TSH est souvent notée, particulièrement durant l'enfance. Elle est fluctuante et peut se corriger d'elle-même. Le traitement doit s'appuyer sur le taux de FT4 et la présence de signes cliniques d'hypothyroïdie⁴⁹ et être périodiquement réévalué. Le taux de thyroglobuline (abaissé chez les patients CDGIa) n'apparaît pas être corrélé à celui de la TSH.

8.2. Gonades

Les patients PMM2-CDG présentent un hypogonadisme hypergonadotrope⁵⁰. Chez les filles, l'insuffisance ovarienne est constante avec absence de règles et retard ou absence de développement des caractères sexuels secondaires^{20,38}.

Il existe une absence d'augmentation des hormones gonadotrophines (LH et FSH)⁵⁰. Le taux d'estradiol reste bas mais est sensible à l'administration exogène de gonadotrophines. L'échographie abdominale montre toujours une absence de développement des bandelettes ovariennes. On parle donc d'insuffisance ovarienne et un traitement hormonal substitutif est proposé aux jeunes filles afin de permettre le développement des caractères sexuels secondaires et surtout d'apporter une imprégnation oestrogénique nécessaire à la bonne fixation du calcium osseux.

Chez les garçons, il existe généralement une hypotrophie testiculaire³⁸ et les cas d'ectopie testiculaire uni ou bilatérale ne sont pas rares. Les organes génitaux masculins sont normalement différenciés à la naissance témoignant d'une activité anténatale normale des gonadotrophines. Les hommes ont un développement pubertaire survenant à un âge normal et les caractères sexuels secondaires se développent normalement mais ont globalement un volume testiculaire plus faible⁵⁰. Néanmoins, les taux de testostérone étaient normaux dans une série de 4 adolescents témoignant de l'activité de l'hormone lutéinisante (LH)⁵⁰.

7.3. Autres axes endocriniens

D'autres anomalies endocriniennes ont été signalées par de Zegher et Jaeken⁵⁰ rapportant les désordres endocriniens de 26 patients enfants et adultes avec pour certains un suivi d'une durée de 16 ans.

Une élévation de la prolactine est retrouvée chez 4 patientes (sur 12) avec une normalisation progressive avec l'âge.

L'axe somatotrope n'accuse pas d'anomalie chez les hommes tandis que des élévations (4 patientes) ou diminutions (5 patientes) de la GH sont retrouvées chez les femmes.

L'IGF-1 et le cortisol sanguin sont retrouvés à des taux normaux, à tendance basse.

IV. Les autres types de CDG syndrome

Encore plus rare que le *PMM2*-CDG, l'ensemble de ces atteintes récessives, entraîne des symptômes variés malgré l'atteinte d'une même voie de synthèse. Les tableaux suivant regroupent une liste non exhaustive des différents CDG décrits, de nouveaux gènes étant découverts très régulièrement.

CDG	Ancien nom	Nom actuel	Gène Chromosome	Enzyme déficiente	Cas recensés dans la littérature	Signes cliniques caractéristiques
CDG I	CDG Ib	MPI-CDG	MPI 15q22-qter	phosphomannose isomérase	20 cas	Début dans les premiers mois de vie: atteinte hépatique (hépatomégalie et fibrose) et intestinale, retard staturo-pondéral, oedèmes, thromboses, dysmorphie, pas de signe neurologique
	CDG Ic	ALG6-CDG	ALG6 1q22.3	alpha-1,3-glucosyltransferase (glucosyltransferase 1)	30 cas	Hypotonie, retard psycho-moteur, atteinte hépatique, intestinale, troubles de la coagulations, anomalies hormonales, épilepsie
	CDG Id	ALG3-CDG	ALG3 3q27	dolichyl-P-Man:Man(5)GlcNAc(2)- PP-dolichyl mannosyltransferase (mannosyltransférase 6)	5 cas	retard psycho-moteur sévère, hypotonie, épilepsie, microcéphalie
	CDG Ie	DPM1-CDG	DPM 20q13.13	dolichol-P-mannose synthase 1	7 cas	retard psycho-moteur, hypotonie, épilepsie, microcéphalie, dysmorphie
	CDG If	MPDU1-CDG	MPDU 17p13.1-p12	Lec 35	5 cas	retard psycho-moteur, peau squameuse, érythémateuse, accès d'hypertonie
	CDG Ig	ALG12-CDG	ALG12 22q13.33	alpha-1,6-mannosyl transferase (mannosyltransferase 8)	7 cas	retard psycho-moteur, dysmorphie, microcéphalie, troubles de l'alimentation, de la coagulation, dysfonction immunitaire
	CDG Ih	ALG8-CDG	ALG8 11pter-p15.5	alpha-3-glucosyl transferase (mannosyltransferase 8)	5 cas	troubles gastro-intestinaux, oedèmes, hépatomégalie, hypoalbuminémie, tubulopathie, troubles de la coagulation
	CDG Ii	ALG2-CDG	ALG2 9q22	alpha-1,3-mannosyl transferase (mannosyltransferase 2)	1 cas	colobome irien, cataracte, spasmes infantiles, retard psycho-moteur, troubles de la coagulation
	CDG Ij	DPAGT1-CDG	DPAGT1 11q23.3	UDP-GlcNAc:dolichyl-phosphate N-acetylglucosamine phosphotransferase (DPAGT1)	5 cas	hypotonie, épilepsie, retard psycho-moteur, microcéphalie, troubles respiratoires, décès précoce
	CDG Ik	ALG1-CDG	ALG1 16p13.3	beta-1,4-mannosyltransferase (mannosyltransferase 1)	9 cas	retard psycho-moteur, hypotonie, épilepsie, microcéphalie
	CDG Il	ALG9-CDG	ALG9 11q23	alpha-1,2-mannosyl transferase (mannosyltransferase 7-9)	2 cas	microcéphalie, hypotonie, retard psycho-moteur, épilepsie
	CDG Im	DOLK-CDG	DK1 9q34.1	Dolichol kinase	4 cas	hypotonie, ichtyose, décès durant la première année
	CDG In	RFT1-CDG	RFT1	Flippase of Man5GlcNAc2-PP-Dol dolichyl-phosphate mannosyltransferase polypeptide 3	6 cas	surdité, retard psycho-moteur, hypotonie, troubles visuels, épilepsie, troubles alimentaires
	CDG Io	DPM3-CDG	DPM3 1q22	dolichyl-phosphate mannosyltransferase polypeptide 3	1 cas	retard léger, faiblesse musculaire, cardiopathie, épisode stroke-like
	CDG Ip	ALG11-CDG	ALG11 13q14.3	alpha-1,2-mannosyltransferase	4 cas	retard psycho-moteur, épilepsie, strabisme
	CDG Iq	SRD5A3-CDG	SRD5A3 4q12	steroid 5 alpha-reductase 3	31 cas?	malformations oculaires, strabisme, hypotonie, retard psycho-moteur
	CDG Ir	DDOST-CDG	DDOST 1p36.12	dolichyl- diphosphooligosaccharide-protein glycosyltransferase	1 cas	retard staturo-pondéral, retard psycho-moteur, strabisme, hypotonie, dysfonction hépatique
	CDG Is	ALG13-CDG	ALG13 Xq23	enzyme incorporant le second GlcNAc sur l'oligosaccharide	1 cas	microcéphalie, hépatomégalie, oedèmes, épilepsie, infections, saignements, décès précoce
	CDG It	PGM1-CDG	PGM1 1p31.3	phosphoglucomutase	>2 cas	cardiopathie dilatée, gène impliqué également dans la maladie de stockage du glycogène 14
	MAGT1-CDG	MAGT1 Xq21.1	sous-unité du complexe oligosaccharyltransferase (OTase)	4 cas	retard intellectuel, plus marqué chez les garçons	
	TUSC3-CDG	TUSC3 8p22	sous-unité du complexe oligosaccharyltransferase (OTase)	12 cas	retard intellectuel non syndromique	

Tableau 3 : CDG syndrome de type I recensés en 2012, caractéristiques génétiques et cliniques

CDG	Ancien nom	Nom actuel	Gène Chromosome	Enzyme déficiente	Cas recensés dans la littérature	Signes cliniques caractéristiques
CDG II	CDG IIa	MGAT2-CDG	MGAT2 14q2.1	N-acetylglucosaminyl transferase	4 cas	dysmorphie, épilepsie, retard psycho-moteur variable, troubles de l'aggrégation plaquettaire
	CDG IIb	MOGS-CDG	MOGS (GCS1) 2p13.1	Mannosyl-oligosaccharide glucosidase	1 cas	dysmorphie crano-faciale, hypotonie, épilepsie, hypoventilation, hypoplasie génitale, décès précoce
	CDG IIc	SLC35C1- CDG	SLC35C1 11p11.2	GDP-fucose transporter 1	<10 cas	sensibilité aux infections bactériennes, neutrophilie, retard psycho-moteur, retard de croissance
	CDG II d	B4GALT1- CDG	B4GALT1 9q13	beta-1,4-galactosyl transferase	1 cas	retard psycho-moteur modéré, malformation de Dandy-Walker, hydrocéphalie progressive, troubles de la coagulation, myopathie avec élévation des Creatine Kinase
	CDG IIe	COG7-CDG	COG7 16p	COG (conserved oligomeric Golgi) complex subunit 7	6 cas	dysmorphie, hypotonie, anomalies squelettiques, hépatosplénomégalie, jaunisse, peau lache et ridée, épilepsie, décès précoce
	CDG II f	SLC35A1- CDG	SLC35A1 6q15	CMP-sialic acid transporter	1 cas	thrombopénie, neutropénie, dysfonction immunitaire
	CDG IIg	COG1-CDG	COG1 17q25.1	COG complex subunit 1	1 cas	hypotonie, retard statur pondéral, retard psycho-moteur, hépatosplénomégalie, anomalie cardiaque
	CDG IIh	COG8-CDG	COG8 16q22.1	COG complex subunit 8	4 cas	retard psycho-moteur, hypotonie, épilepsie, microcéphalie
	CDG IIi	COG5-CDG	COG5 7q31	COG complex subunit 5	1 cas	retard psycho-moteur modéré
	CDG IIj	COG4-CDG	COG4 16q22.1	COG complex subunit 4	1 cas	épilepsie, hypotonie, microcéphalie, ataxie, retard psycho-moteur, infections récurrentes
	CDG IIk	TMEM165- CDG	TMEM165 4q12	Transmembrane protein 165	5 cas	anomalies squelettiques, fièvres récurrentes
	CDG III	COG6-CDG	COG6 13q14.11	COG complex subunit 6	1 cas	épilepsie, déficit en vitamine K et hémorragie, décès précoce

Tableau 4 : CDG syndrome de type II recensés en 2012, caractéristiques génétiques et cliniques

Patients et méthodes

I Méthode

Les patients ont été recrutés par l'intermédiaire des laboratoires français établissant le diagnostic génétique pour les CDG syndromes, en particulier à l'hôpital Bichat-Claude Bernard à Paris, dans le laboratoire de Biochimie de Madame le Professeur Seta.

Pour chaque patient diagnostiqué sur le plan moléculaire, des informations cliniques étaient collectées par le laboratoire, le plus souvent par l'intermédiaire du courrier de consultation. Les patients âgés de plus de 15 ans en 2012 ont été sélectionnés

Afin de recueillir l'ensemble des données de l'anamnèse et de l'état clinique actuel de chaque patient, un questionnaire a été établi. Il a dans un premier temps été adressé aux différents cliniciens référents des patients identifiés, accompagné d'un courrier expliquant la démarche.

J'ai également rempli moi-même le questionnaire pour les patients dont j'ai pu consulter les dossiers médicaux : dossiers cliniques de l'Hôpital Necker, de l'Hôpital Trousseau, de l'Hôpital de la Pitié-Salpêtrière et de l'Hôpital Robert Debré, notamment dans le cadre de l'étude Euro-CDG.

Pour les patients que j'ai moi-même réévalués en consultation (Paris, Amiens), les contacts ont été établis par l'intermédiaire de leur médecin référent, dont l'accord a été sollicité, ainsi que celui de du patient et de sa famille le cas échéant.

II. Population étudiée

A. Effectifs

50 patients, parmi 110 patients porteurs d'un PMM2-CDG syndrome actuellement répertoriés en France, sont nés avant 1997, et sont ou seraient âgés de plus de 15 ans en 2012. Parmi ceux-ci, 4 patients ont été exclus car ils sont décédés avant l'âge de 15 ans. Ils présentaient une forme systémique de la maladie et sont décédés de complications respiratoires ou digestives.

Sur les 46 patients éligibles, la difficulté principale a été d'obtenir des nouvelles très récentes, et je n'ai pu accéder à un dossier médical que pour 43 d'entre eux. Trois patients ont été perdus de vue juste après le diagnostic génétique et aucun dossier médical ou médecin référent n'ont pu être localisés.

Parmi les 43 dossiers auxquels j'ai pu accéder, des données complètes et récentes n'ont pu être obtenues à partir de leur dossier médical que pour 29 patients. Parmi ceux-ci, treize patients ont pu être réévalués en consultation : dix patients par moi-même accompagnée du médecin référent (9 patients à Paris et 1 patient à Amiens) et 3 par leur médecin référent dans le centre hospitalier proche de leur lieu de vie (1 à Caen et 2 à Dijon) par un Généticien.

Parmi les 17 patients non réévalué à l'occasion de cette étude ou « perdus de vue », le dossier médical n'a pas été retrouvé pour 3 patients et pour les 14 autres les données médicales s'arrêtaient avant l'âge de 15 ans. Parmi ces 14 patients, 2 d'une même fratrie étaient asymptomatiques (diagnostic de PMM2-CDG fortuit, recherché initialement chez l'enfant d'un de ces 2 patients et qui n'est finalement pas porteur d'un PMM2-CDG) et n'ont pas de suivi. Pour les autres, on ne peut exclure que certains soient décédés.

Ce travail présente donc l'ensemble des données cliniques, paracliniques, scolaires, professionnelles et sociales colligées à propos de 29 patients adultes ayant dépassé l'âge de 15 ans.

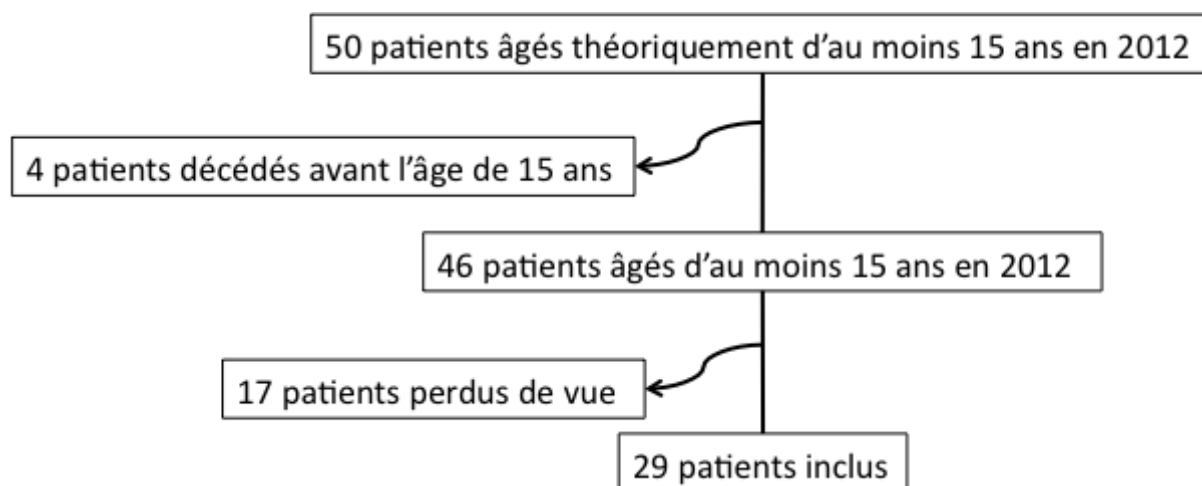


Figure 4 : Effectif théorique des patients PMM2-CDG adultes en 2012 et effectif final pour lesquels des données ont été collectées.

B. Sex Ratio

Parmi les 29 patients inclus, le sex-ratio est de 1,2 (16 femmes et 13 hommes). Les 17 perdus de vue représentent 9 femmes et 8 hommes.

C. Origine

Aucun patient n'a de parents apparentés. L'origine géographique des parents est majoritairement française (26/29 patients). Un patient a un parent d'origine espagnole, l'autre d'origine algérienne. Un autre patient a un parent d'origine espagnole et l'autre venant des Antilles (dont un ascendant d'origine africaine) et un patient a des parents portugais.

D. Âges

Sur les 29 patients étudiés, 3 ont plus de 40 ans à la dernière visite, 3 entre 30 et 39 ans, 12 entre 20 et 29 ans et 11 entre 15 et 19 ans. Le patient le plus âgé de la cohorte est âgé de 49 ans.

L'âge médian est de 25 ans (âge moyen de 27,5 ans). L'âge médian à la dernière visite est de 21 ans (âge moyen de 23,8 ans).

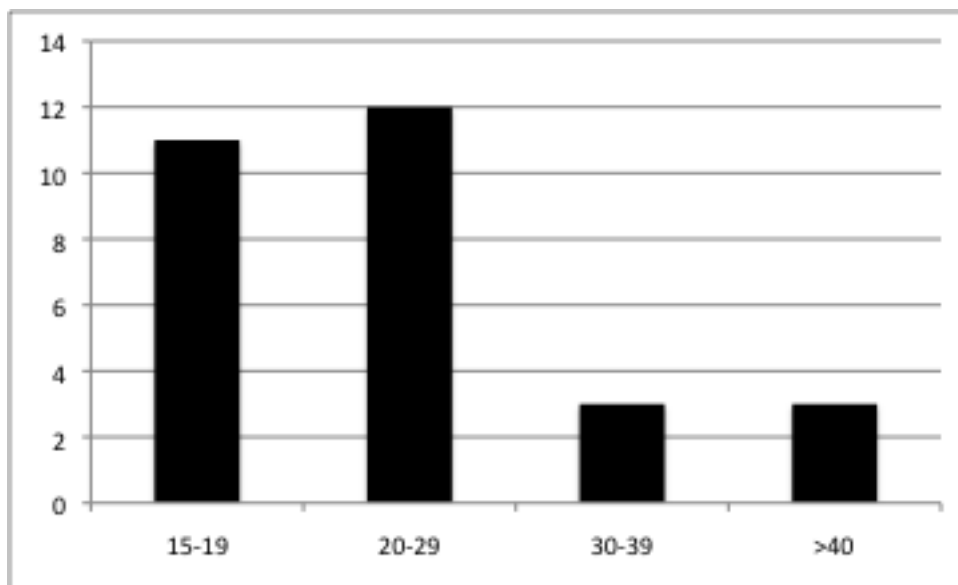


Figure 5 : Effectifs de patients par tranches d'âges chez les 29 patients inclus

Parmi les 17 patients perdus de vue, 2 sujets auraient actuellement plus de 40 ans, aucun n'a entre 30 et 39 ans, 7 ont entre 20 et 29 ans et 8 ont entre 15 et 19 ans.

E. Familles

Parmi les 29 patients étudiés, 25 familles sont identifiées, dont trois fratries (deux comportant 2 frères atteints et une composée d'un frère et de 2 sœurs).

Parmi les 17 patients perdus de vue, 4 patients appartiennent à deux autres fratries, l'une comportant deux jumeaux dizygotes, et l'autre concernant un frère et une sœur diagnostiqués fortuitement et asymptomatiques⁵¹ lors de l'évaluation clinique.

Résultats

I. Période anté et néonatale

A. Grossesse et accouchement:

Les informations concernant le déroulement de la grossesse et l'accouchement sont disponibles pour 20/29 patients. Aucun incident n'est signalé dans 13 cas.

3 patients (n°8, 25, 29) ont présenté un RCIU (Retard de croissance intra-utérin). Dans 5 cas (n° 8, 15, 22, 25, 29), il est noté un « petit » poids de naissance, associé dans un cas à une naissance prématurée à 36 SA (n°8), dans un autre à une hypertension gravidique avec éclampsie (n° 15), et dans un 3ème cas à un hydramnios (n° 22 – patient le plus âgé). Pour ces 3 derniers patients des signes digestifs sont rapportés dès la naissance, à type de diarrhée et de difficultés à la prise alimentaire. Pour un patient (n° 25), le petit poids de naissance (2700g) peut aussi être rapporté à un tabagisme maternel pendant la grossesse, d'autant que son phénotype plutôt neurologique est moins sévère que dans les formes multisystémiques⁵² associées à des troubles de la croissance staturo-pondérale dès le début de la vie.

L'accouchement s'est en général déroulé sans difficulté particulière. Un seul cas de souffrance néonatale, sans précision, est mentionné dans le dossier (patient n° 1). Dans cette observation, cet élément est néanmoins à considérer compte tenu de la précocité des signes neurologiques de la maladie qui sont apparus en période néonatale chez cet enfant. Un patient (n°11) est né post-terme (41SA+5 jours) alors qu'il y avait eu une menace d'accouchement prématuré au 5^{ème} mois consécutive à une chute de la mère. Pour un patient (n°23), une séroconversion pour la toxoplasmose a été observée pendant la grossesse (trimestre non connu), sans que cet élément n'ait été retenu comme étant à l'origine du tableau clinique.

B. Premiers signes cliniques

Les premières manifestations cliniques apparaissent à un âge très tôt dans la vie. Elles sont remarquées dès la naissance pour 10/22 patients pour lesquels l'information est retrouvée dans les dossiers. Dans tous les cas renseignés sauf un, les premiers signes sont mentionnés dès la naissance ou avant la fin de la première année de vie. Les premières manifestations cliniques constatées sont de 3 types :

- Les difficultés alimentaires avec vomissements qui surviennent précocement, le plus souvent dès la naissance (8/22), et sont suivis d'un retard staturo-pondéral
- Le strabisme ou le plafonnement du regard (7/22).
- L'hypotonie et le retard des acquisitions motrices (13/22).

En l'absence de signes digestifs précoces, l'hypotonie et le strabisme sont les premiers symptômes remarquables (pour 11 patients sur 19 pour lesquels l'information est recensée) : plafonnement du regard, difficulté de succion, attitude en « poupée de chiffon ». Strabisme et hypotonie, isolés dans un cas sur deux, sont toujours associés à l'atteinte viscérale lorsque celle-ci est présente.

Dans le seul cas pour lequel le début est plus tardif (patient 14), le premier signe clinique rapporté sur le plan médical est un trouble de l'équilibre, signalé à l'âge de 18 ans par les médecins. Cependant, la notion de difficultés scolaires et une maladresse sont retrouvées dès l'enfance.

L'âge au moment de la confirmation du diagnostic moléculaire est extrêmement variable selon les cas (de 2 ans ½ à 40 ans). Cela est lié en grande partie à la date de la mise au point du diagnostic génétique (1997). Pour 9 patients, le diagnostic a été posé dans les deux ans ayant suivi la découverte du gène PMM2. Le délai moyen entre l'âge des premiers signes et l'âge au diagnostic est de 17 ans (entre 2,5 et 40 ans pour les 18 patients pour lesquels le délai est calculable). Le diagnostic moléculaire a pu être réalisé en routine dès 1998. Cependant, le diagnostic de CDG syndrome était souvent déjà posé ou fortement suspecté grâce à l'analyse enzymatique.

Patient	Age aux premiers signes	Age au diagnostic	Premiers signes
1		16	
2	1e année	9	Ataxie et strabisme
3	6 mois	11	Strabismes, retard des acquisitions
4			
5		15	
6	Naissance	31 mois	Strabisme, hypotonie
7	3mois	13	Difficultés alimentaires
8	Naissance	22	Hypotonie néonatale, difficulté de succion, strabisme
9		13	
10		8	
11	2 mois	27	Strabisme
12		23	Retard des acquisitions
13			
14	18 ans	24	Ataxie
15	Naissance	22	Selles molles, otite bilatérale à 18j, refus d'alimentation, anasarque
16	6 mois	15	Retard des acquisitions
17	Naissance	14	Troubles digestifs
18			
19	7 mois	10	Retard des acquisitions
20	3 mois	12	Hypotonie, plafonnement du regard
21	Naissance	33	Hypotonie, plafonnement du regard
22	Naissance	36	Hypotonie et diarrhée, torsion testiculaire à 3 semaine
23	Naissance	40	Hypotonie néonatale
24	Naissance		Hypotonie, insuffisance hépato cellulaire
25	Naissance	25	Vomissements
26	4-6 mois	7	Hypotonie, retard des acquisitions
27	3 semaines	13	Retard à la prise de poids, fièvre, thrombopénie, infection à CMV, cytolyse hépatique, lipothymies
28		1e année	Retard des acquisitions
29		16	Retard des acquisitions

Tableau 5 : Délai entre l'âge des premiers symptômes et l'âge lors du diagnostic moléculaire et caractéristiques des premiers signes cliniques rapportés.

C. Développement psychomoteur

Il apparaît globalement retardé chez l'ensemble des patients. L'âge à la tenue de la tête est peu renseigné (3 patients, 10%) et est retardé pour 2/3 (7 et 9 mois). L'âge à l'acquisition de la station assise est plus souvent recherché (79%). Seuls 3 patients (10%) ont acquis la station assise à un âge normal (vers 9 mois), les autres ont un retard allant de 11 mois à 4 ans. L'âge moyen à la tenue assise est de 20,5 mois.

La représentation du retard psychomoteur est patente à l'acquisition de la marche. Si 16/29 patients (55%) ont acquis une marche autonome, celle-ci est retardée pour 14 d'entre eux (88%) et l'âge d'acquisition n'est pas connu pour 2/16 patients. L'âge moyen à l'acquisition de la marche autonome est de 4 ans.

Les patients qui ont acquis la marche avec aide, technique et/ou humaine, l'ont fait à un âge très variable allant de 18 mois à 10 ans, en moyenne à 4,7 ans.

L'âge moyen global à l'acquisition de la marche est de 4,3 ans.

Un retard à l'apparition du langage est signalé pour 13/29 patients (45%), mais l'information manque pour plus de la moitié des patients.

Patient	Âge à la tenue de tête	Âge à la station assise	marche autonome/ avec aide	Âge à l'acquisition de la marche (autonome ou avec aide)	Âge aux premiers mots
1		2 ans 1/2	Oui	4 ans	
2			Oui	2 ans 1/2	
3			Oui	21 mois	retard
4		8 mois	Non/oui	avec aide	
5			Oui		
6	7 mois	11 mois	Oui	2ans et 3mois	12 mois
7		2 ans	Non/oui	10 ans	quelques mots, retard
8		18 mois	Oui	7 ans	retard
9			Oui	26 mois	
10			Oui		
11		12 mois	Oui	15 mois	
12		2 ans 1/2	Oui	6-7 ans	
13			Non/non	NA	Pas de langage
14			Oui	2 ans	Phrases courtes, retard
15		4 ans	Non/non	NA	pas de langage (2 mots à 10 ans)
16		18 mois	Oui	14 ans	Langage pauvre, retard
17	3 mois	9 mois	Non/oui	18 mois	
18			Non/oui		
19			Oui	< 5 ans	
20		18 mois	Non/oui	3 ans	
21			Oui	5-6 ans	Phrases courtes, retard
22			Non/oui	< 5 ans	2 ans, quelques mots
23			Non/oui		Phrases courtes, retard
24		12 mois	Non/oui		3 ans, quelques mots
25		9 mois	Oui	18 mois	
26		3 ans	Non/oui		
27	9 mois	2 ans	Non/oui	4 ans	Pas de langage, quelques phonèmes
28			Oui	2 ans 1/2	
29			Non/non	NA	

Tableau 6 : Eléments du développement psychomoteur des patients PMM2-CDG.

II. Données cliniques à l'âge adulte

A. Mensurations

Des données anthropométriques récentes ont pu être obtenues pour 25 patients.

Douze d'entre eux ont des mensurations dans les normes, harmonieuses entre la taille et le poids. Les 13 autres patients (52%) ont un retard de croissance statural et pondéral allant de -2 à plus de -4 déviations standard à la moyenne.

patient	Age l'examen (années)	Taille en cm (DS)	Poids en kg (DS)	Périmètre crânien en cm (DS)
1	20	167 (+1)	60 (+1,5)	55,5 (M)
2	23	172 (+2)	53,5 (M)	54,5 (-1)
3	21	181 (+1,5)	63 (M)	57,5 (+1)
4	17	143 (-3)	39,5 (-2)	
5	18	174 (+2)	67 (+2)	
6	17			
7	21		31 (-4)	
8	22			
9	22	173 (M)	61,6 (M)	
10	17		73,5 (+1)	
11	27	170 (+1)	57 (+1)	55,5 (M)
12	25	176 (+2)	60 (+1,5)	55,5 (M)
13	20	137 (-4)	26,4 (>-4)	microcéphalie?
14	31	172 (M)	60 (M)	54,2 (-1)
15	32	160 (-2)	52 (-2)	
16	19	(-2)	(-3)	Normes
17	15	142 (-3)	46,4 (-1)	
18	18			
19	19	163 (M)	58,5 (+1)	
20	22	160 (M)	60 (+1,5)	
21	46	155 (-3)	59 (-1)	
22	49	150 (-3,5)	54 (-1,5)	
23	44			55 (M)
24	14	139 (-3)	28,9 (-4)	53 (-2)
25	18	146,5 (-2,5)	36,5 (-4)	microcéphalie?
26	21	162 (-2)	50 (-2)	57 (+1)
27	15	(-3,5)	(-3,5)	(-) 0,5
28	15	154,4 (-1)	44 (-1)	
29	39	150 (-3)	55 (M)	53 (-2)

Tableau 7 : Age à la dernière visite et mensurations, M Moyenne, DS Déviation Standard à la moyenne

B. Signes neurologiques

Sur les 29 patients de notre série, 27 ont eu un examen neurologique par un pédiatre ou un neurologue après 15 ans. Tous présentent des signes neurologiques (27/27). L'ataxie cérébelleuse est constante, de sévérité variable. La composante hypotonique est systématique. Elle se caractérise surtout par une lenteur d'exécution des mouvements, et par des troubles de la posture et de l'équilibre rendant les apprentissages moteurs difficiles.

1. L'Ataxie cérébelleuse

Si sa présence est constante, sa sévérité est variable. Sur les 10 patients que j'ai personnellement réévalués, il apparaît que certaines caractéristiques du syndrome cérébelleux prédominent. L'hypotonie est majeure, entraînant une lenteur d'exécution, et notamment des gestes fins qui sont alors moins parasités par la dysmétrie, ce qui est à rapprocher de l'ataxie de Friedreich.

L'échelle SARA (Scale for the Assessment and Rating for Ataxia) a été utilisée mais n'a pas permis de refléter correctement la sévérité de l'ataxie de ces patients en raison de la lenteur dans l'exécution des tâches demandées. Elle a été réalisée chez 4 patients dont 2 qui ne marchent plus (qui ont donc les scores les plus élevés) et retrouve des scores allant de 13,5 à 27/40. Cette échelle qui va de zéro (aucune ataxie) à 40, permet de quantifier l'ataxie cérébelleuse en évaluant les membres supérieurs et inférieurs, le tronc, la parole, ainsi que la station debout et la marche.

La dysarthrie est constante et s'associe au retard intellectuel qui limite le développement du langage. La voix est scandée et lente.

2. La Marche

Pour 16 patients sur 29 cas renseignés (55%), une marche autonome a été acquise.

Pour dix patients, une marche avec appui a pu être acquise avec le plus souvent alternance au quotidien de marche (avec aide technique ou humaine) et de déplacements en fauteuil roulant.

Trois patients (n°13, 15 et 29) n'ont jamais acquis la marche.

25/29 patients (86%) ont acquis la marche mais le maintien de la marche n'est pas constant. En effet, parmi les 10 patients qui ont acquis la marche avec appui, 3 patients l'ont perdu au cours de l'évolution :

- Le patient 24 avait acquis la marche avec un déambulateur au cours de l'enfance et l'a perdu vers 14 ans. La perte a sans doute été hâtée par l'existence d'une atteinte respiratoire sévère causée par une déformation scoliothoracique.
- Le patient 22, le plus âgé de la cohorte, a perdu progressivement la marche à un âge difficile à préciser, apparemment pendant la troisième décennie. Cette perte est au moins pour partie la conséquence d'un manque de stimulation et de pratique en raison de la rareté des sorties et de l'absence d'accompagnement en kinésithérapie. Ce patient peut encore se déplacer à 4 pattes en cas de nécessité sur de courtes distances.
- La patiente 23 ayant acquis la marche avec déambulateur, l'a perdue au décours d'un épisode dépressif sévère survenu en 2007. A ce jour, elle n'a pas encore retrouvé son état antérieur malgré une stimulation motrice adaptée. Elle est actuellement capable de faire quelques pas entre deux barres d'appui. Le travail en kinésithérapie a été possible à partir du moment où son état thymique s'est amélioré.

3. La Neuropathie

Des signes cliniques évocateurs d'une neuropathie des membres inférieurs, sont présents chez 13 patients pour 22 cas renseignés (59%). Les réflexes ostéo-tendineux sont diminués (3 cas) ou abolis (8 cas). Une amyotrophie est rapportée dans 9 cas et une froideur des extrémités dans 7 cas.

Dix patients ont bénéficié d'un électromyogramme réalisé dans l'enfance ou à l'âge adulte. Pour la majorité de ces patients, l'information a été recueillie via un compte-

rendu d'EMG (sans les paramètres de stimulo-détection) ou une mention dans un courrier médical. Trois patients ont pu bénéficier d'un EMG très récemment pour lequel les détails de l'examen ont été accessibles (patients 21, 22 et 23).

Pour les patients 16 et 17, l'EMG réalisé dans l'enfance est considéré comme normal ou subnormal. Néanmoins, pour l'un d'eux (patient 17), les vitesses de conduction sont à la limite inférieure de la normale.

Six patients (patients 15, 21, 22, 24, 26 et 29) présentent un authentique tableau de neuropathie sensitivomotrice de type démyélinisant dont l'évolutivité semble lente mais réelle. Dans un cas (patient 24), une diminution des vitesses de conduction retrouvée à l'âge de 3 ans s'est aggravée à l'âge de 14 ans.

Les deux frères, respectivement âgés de 46 et 49 ans (patients 21 et 22) présentent une neuropathie démyélinisante dite sévère pour le plus jeune, avec une atteinte prédominant aux membres supérieurs, mais sans perte axonale. Pour tous les autres EMG des autres patients, l'atteinte ne concerne que les membres inférieurs.

Le plus âgé des deux frères présente une altération significative des potentiels sensitifs (réduction d'amplitude) aux membres supérieurs alors que les potentiels sensitifs sont normaux aux membres inférieurs.

Dans deux cas, l'EMG réalisé (patients 14 et 23) met en évidence une neuropathie axonale.

Patient	Âge lors de l'EMG	Résultats de L'EMG
14	18 ans	Neuropathie axonale?
15	1 an	Neuropathie démyélinisante
16	Enfance	Normal
17	5 ans	Vitesses de conduction à la limite inférieure de la normale: atteinte démyélinisante débutante?
21	46 ans	Neuropathie démyélinisante
22	49 ans	Neuropathie démyélinisante, atteinte des membres supérieurs avec altération des potentiels sensitifs
23	44 ans	Neuropathie axonale longueur dépendante à prédominance motrice
24	3 et 14 ans	Neuropathie démyélinisante, perte axonale à 14 ans
26	Enfance	Neuropathie démyélinisante
29	9 ans	Neuropathie démyélinisante

Tableau 8 : Conclusions électromyographiques des patients ayant bénéficié d'un EMG



Photo 1 : Amyotrophie distale, pâleur et dépilation témoignant de l'atteinte neuropathique (patient 15)

4. L'épilepsie

Elle est présente dans huit cas sur les 23 renseignés (35%, patients 4, 7, 13, 15, 24, 25, 27 et 29). Elle débute dans les premières années de vie, entre 3 mois et 3ans et demi, a priori toujours avant 5 ans mais l'âge de début précis n'est pas toujours renseigné (3/8). On note des convulsions survenant aussi en contexte fébrile pour deux patients (n°7 et 27).

Un état de mal (non inaugural) est rapporté à l'âge de 20 ans pour le patient 13. Le patient 27 a présenté deux états de mal, l'un à 3 ans et demi et l'autre à 8 ans et demi. Cela témoigne du caractère actif de l'épilepsie. L'épilepsie est bien contrôlée par le traitement mais celui ci doit être maintenu au long cours (8/8). Pour 3 patients, une polythérapie est nécessaire.

Les médicaments utilisés (ou ayant été utilisés) sont le valproate de sodium, la carbamazépine, le levetiretam, la lamotrigine, le phénobarbital, la prégabaline et des benzodiazépines (clonazépam, diazépam). Deux patients ont une monothérapie (patient 4 traité par Micropakine®, patient 24 traité par Keppra®), deux ont une bithérapie (patient 13 traité par Lamictal® et Valium® et patient 15 par Micropakine® et Tégrétol®). Un patient (n°7) a une trithérapie associant Keppra®, Rivotril® et Lyrica®. Le traitement détaillé n'est pas connu pour 3 patients.

En dehors des crises, l'EEG est perturbé pour 2 des patients épileptiques: pointes et activité lente inter-critique pour le patient 27, rythmes rapides antérieurs sans notion de traitement par benzodiazépines pour le patient 24. L'EEG est normal dans les six autres cas.

Six patients, parmi les 15 cas renseignés indemnes d'épilepsie ont bénéficié d'un EEG. Deux patients (patients 18 et 22) présentent des signes de focalisation isolés (quelques pointes ondes lentes pendant la SLI pour le patient 18 et activité lente et paroxystique temporale droite pendant le sommeil pour le patient 22). Aucune symptomatologie concomitante aux anomalies électriques n'a été observée.

Patient	Epilepsie	Âge de début	EEG
1	Non		
2	Non		Normal
3	Non		Normal
4	Oui		
5			
6	Non		Normal
7	Oui, crises généralisées en contexte fébrile puis partielles complexes depuis 99 (11 ans)	2 ans 1/2	
8			
9			
10			
11	Non		
12	Non		
13	Oui, encéphalopathie convulsivante		Normal
14	Non		
15	Oui, crises fébriles et non fébriles	9 mois	Normal
16			Normal
17	Non		
18			Quelques ondes lentes droites et quelques pointes gauches pendant la stimulation lumineuse intermittente
19	Non		Normal
20	Non		
21	Non		
22	Non		Activité lente et paroxystique temporale droite pendant le sommeil
23	Non		
24	Oui dont myoclonies		Rythmes rapides antérieures sans Benzodiazépines
25	Oui		Normal
26	Non		
27	Oui 2 états de mal en contexte fébrile, une crise en 2000	3 ans 1/2	Normal, bouffées d'ondes lentes antérieures à 1 reprise en post-critique
28	Non		Normal
29	Oui	3 mois	Normal

Tableau 9 : Fréquence et caractéristiques de l'épilepsie chez les patients PMM2-CDG.

5. Les épisodes « stroke-like »

Deux patients (sur 18 patients renseignés) ont présenté un épisode rapporté à un « stroke-like » :

- Le patient 7 a présenté un déficit brachio-facial et un état confusionnel à l'âge de 3 ans dans un contexte fébrile sur gastro-entérite avec déshydratation et hyponatrémie. Il existait une perturbation de son bilan de coagulation et une thrombopénie. et une thrombose du membre inférieur avait été diagnostiquée quelques jours avant l'épisode déficitaire. L'imagerie (IRM), réalisée après la fin de l'épisode, était normale. L'évolution de cet épisode a été entièrement favorable.
- Le patient 18 a présenté 3 épisodes de stroke-like. Un durant l'enfance (vers l'âge de 2 ou 3 ans) et les deux autres à l'adolescence, mais avant l'âge de 15 ans. Les symptômes auraient consisté en une hémiplégie transitoire à chaque épisode, avec une récupération complète. Il existait lors des épisodes un abaissement du facteur XI et de l'antithrombine III ainsi qu'un allongement du TCA. Ces anomalies persistent en dehors de toute manifestation. Le patient aurait été traité par Aspirine® et Dépakine® pendant quelques mois suite au 3^{ème} épisode. La question de réintroduire un traitement antiagrégant restait en suspens lors de la dernière consultation de suivi. Une IRM réalisée à distance du dernier épisode (18 ans) ne révèle pas d'anomalie en faveur de séquelle vasculaire.

C. L'atteinte hématologique/thrombotique

Quatre patients (n° 7, 9, 15, et 23), sur 21 pour lesquels l'information est renseignée, ont présenté un ou plusieurs événements thrombotiques au cours de l'enfance ou à l'âge adulte.

- Le patient 7 a présenté une thrombose d'un membre inférieur dans un contexte fébrile, suivie de la survenue d'un épisode stroke-like, à l'âge de 3 ans.
- Le patient 9 a présenté une thrombose veineuse du membre inférieur gauche à l'âge de 22 ans, sans contexte particulier retrouvé. L'évolution a été favorable. Il n'y a pas eu de récurrence thrombotique mentionnée. Un traitement par antivitamine K a été instauré sans être maintenu ensuite.

- Plusieurs épisodes de thrombose veineuse des membres inférieurs sont survenus chez le patient 15, dont le premier épisode à 17 ans, justifiant le maintien d'un traitement antithrombotique par antivitamine K au long cours (Sintrom®).
- Le patient 23 a présenté deux épisodes de thrombose du membre supérieur gauche à un an d'intervalle (à l'âge de 41 et 42 ans), traitée par antivitamine K puis relayée par Kardégic® actuellement, associé au port d'une contention élastique du membre supérieur.

Tous les patients sus-cités présentent en dehors des événements thrombotiques, une altération des facteurs de coagulation. Aucune donnée n'a pu cependant être recueillie pour le patient 7. Tous ont une baisse des facteurs IX et/ou XI, de l'Antithrombine III, (patients 9, 15 et 23). Les patients 15 et 23 présentent également une baisse des protéines C et S. Les patients 9 et 15 ont une thrombopénie associée.

Cependant, la baisse de ces différents facteurs est également retrouvée assez fréquemment chez l'ensemble des patients, sans que ceux-ci aient présenté un événement thrombotique (patients 2, 3, 14, 16, 18, 19, 21, 22, 24, 29). Seuls 3 patients (n° 5, 13 et 28) ne présentent pas d'altération des paramètres de coagulation (cf Tableau 15, p.80)

D. Puberté

Toutes les patientes de notre cohorte (n=16) ont une insuffisance ovarienne et ont eu un retard pubertaire. Il est difficile de savoir si les signes pubertaires sont spontanés ou bien systématiquement déclenchés par un traitement substitutif. L'âge moyen des premiers signes pubertaires n'est pas déterminable. Une patiente (n°19) a présenté des mastodynies et des bouffées de chaleur à l'âge de 14 ans. 6 patientes (n°2, 4, 5, 19, 23, 29) au moins (car l'information est peu mentionnée) bénéficient d'un traitement hormonal substitutif dont 2 patientes prenant une contraception orale (pilule microprogestative pour la patiente 23 et oestro-progestative pour la patiente 19). Une jeune patiente souhaite différer la mise en place du traitement substitutif (patiente 28, âgée de 15 ans).

Concernant les hommes, 2 patients ont présenté une ectopie testiculaire, l'une unilatérale et l'autre bilatérale, qui ont été opérées dans l'enfance. L'un de ces deux patients présente également une déformation du pénis (courbé).

Aucun des patients de cette cohorte n'a de descendance. Il m'a été rapporté qu'une patiente de 25 ans avait évoqué un projet de grossesse à la dernière consultation de suivi, sans nouvelle à ce jour (depuis au moins 2 ans).

E. L'atteinte squelettique/déformations

Les déformations squelettiques sont fréquentes et dominées par l'installation progressive d'une cyphoscoliose. Cette atteinte représente un élément important dans l'évolution du handicap et interfère significativement avec le devenir.

17 patients sur 24 (pour lesquels l'information est renseignée) présentent une déformation vertébrale scoliotique à l'âge adulte, souvent qualifiée de cyphoscoliose. De sévérité variable selon les patients, elle débute généralement avant l'âge de 10 ans et s'aggrave progressivement. Les angles de courbure ne sont pas systématiquement mentionnés.

La majorité n'a pas porté ou ne porte pas de corset (13/17). Le patient 15 porte un corset le jour uniquement depuis l'âge de 11 ans et le patient 16 présente une déformation sévère, relevant d'un traitement chirurgical (donnée de suivi non obtenue). Le patient 24, âgé actuellement de 17 ans, présente une cyphoscoliose telle qu'elle entraîne une déformation thoracique retentissement sur la fonction respiratoire.

En effet, 4 patients (patients 15, 22, 24 et 29) présentent une déformation thoracique dite « en tonneau » en lien avec la sévérité de la scoliose et sa durée d'évolution puisque 3 patients ont plus de 30 ans. L'impact ventilatoire n'est pas renseigné (Explorations Fonctionnelles Respiratoires non réalisées).

Sept patients n'ont pas de scoliose à l'examen clinique.

patient	cyphoscoliose	déformation thoracique	ostéopénie	fractures	éléments complémentaires
1	+				
2	-	-			
3	-	-			
4	+	-			
5	+		-2DS		
6	+				
7	-				
12	+		+		
13	+				
14	-				
15	++	++		col du fémur (29 ans)	corset de jour depuis l'âge de 11 ans
16	+++				
17	-				pieds plats
18	+				pieds talus valgus
20	+	-		tibia/fibula (23 ans)	
21	-	-			
22	+	+			pectus excavatus
23	+	-			
24	+++	+++	-3,5DS		pieds plats, varus équin
25	+	-			synchondrose sphénooccipitale, bloc C2/C3 et position haute de la moelle
26	+	-			arthrodèse des deux chevilles à l'âge de 16 ans (équin)
27	+				inégalité de longueur des membres inférieurs
28	-	-	-3DS		
29	+	+	+		

Tableau 10 : Atteinte rhumatologique et orthopédique

5 patients ont pu bénéficier d'une ostéodensitométrie révélant une ostéopénie majeure dans 100% des cas. On constate d'ailleurs que 2 patients ont présenté une fracture pour traumatisme minime (chute de leur hauteur). On ne relève pas de fracture spontanée dans des zones classiques de fracture ostéoporotique.



Photo 2 : Scoliose et déformation thoracique marquée en tonneau (patient 15).

F. Les signes ophtalmologiques

25 patients présentent un strabisme sur 29 patients. Décrit comme convergent alternant, il peut cependant être responsable d'amblyopie (patient 22). Sont associés des troubles de la réfraction, de sévérité particulière pour être reliée à l'atteinte du PMM2-CDG : les patients 4 et 8 ont une forte myopie tandis que le patient 9 est porteur d'une forte hypermétropie.

Un seul patient a vu son strabisme régresser au cours de l'enfance (patient 16). Au moins 3 patients ont eu une ou plusieurs tentatives de correction chirurgicale de leur strabisme, sans succès.

Quatre patients ne présentent aucun strabisme :

- le patient 13 qui est décrit porteur d'une cécité corticale sans beaucoup plus de précision dans son dossier médical, sachant que cette patiente est décédée entre 20 et 30 ans.
- Le patient 14 pour lequel les signes de la maladie semblent modérés (troubles de l'équilibre notés à l'âge de 18 ans).
- Le patient 18, pour lequel il est mentionné qu'il n'y a pas ou peu de strabisme,
- Le patient 28, pour lequel les symptômes neurologiques (ataxie, retard intellectuel) sont isolés et plus modérés).

Une rétinopathie pigmentaire est rapportée pour 10/29 patients (35%) avec un âge d'apparition variable et difficile à préciser. Elle est diagnostiquée sur un électrorétinogramme ou un fond d'œil, tandis que l'absence de rétinopathie est précisée pour 2 patients à l'âge adulte : le patient 15, actuellement âgé de 32 ans pour lequel le dernier ERG a été réalisé lorsqu'il avait la vingtaine et le patient 25 à l'âge 26 ans. Le patient 22 n'avait pas de rétinopathie patente à l'examen ophtalmologique à l'âge de 45 ans mais présente désormais une atteinte au fond d'œil à l'âge de 49 ans.

G. Éléments morphologiques

Pour 21 sur 23 patients pour lesquels l'information est renseignée une dysmorphie est signalée. Plus ou moins bien précisée selon les patients, elle associe le plus fréquemment une orientation des fentes palpébrales en haut et en dehors (13 patients) et une grande bouche (9 patients). Les autres caractéristiques décrites sont moins spécifiques.

Trois patients (patients 5, 24, 29) présentent encore à l'âge adulte une ombilication des mamelons, sur 11 patients seulement pour lesquels l'information est renseignée. 2 patients ont vu cette ombilication disparaître au cours de la croissance (patients 26 et 28). Pour les 6 autres patients, elle n'a jamais été notée.

Huit patients seulement, sur 19 pour lesquels l'information est recueillie, ont encore une anomalie de répartition des graisses à l'âge adulte. Elle est plus ou moins marquée et prédomine sur les régions lombaires, le ventre, les organes génitaux et les cuisses. Elle est décrite comme un aspect de peau d'orange.

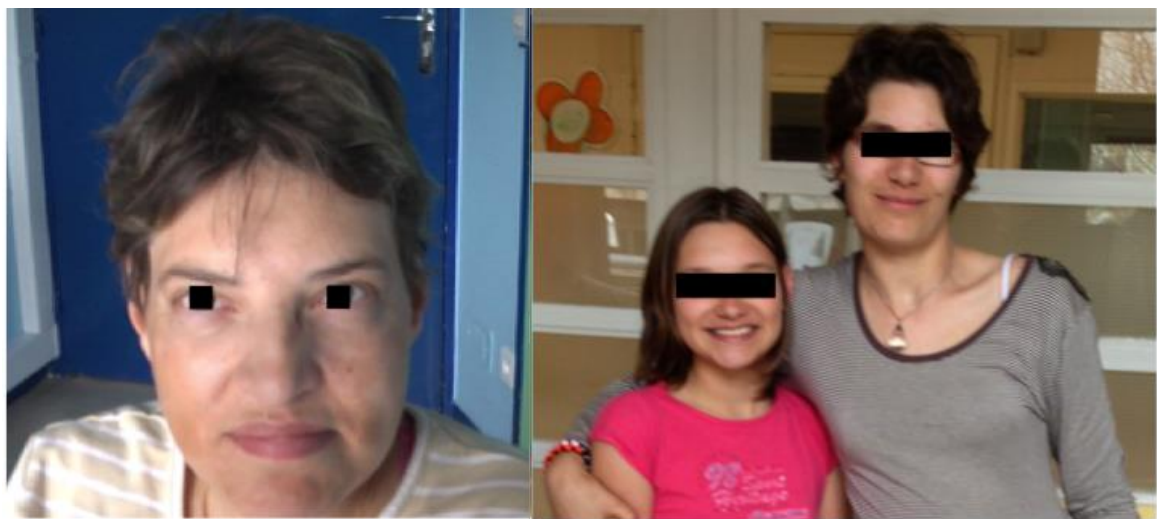


Photo 3 : Sévérité variable de la dysmorphie et de l'anomalie de répartition des graisses, marquée en haut, plus ténue en bas.

H. Comorbidités

Parmi les 29 patients de cette cohorte, seul le patient le plus âgé présente une hypertension artérielle, qui ne semble donc pas être en rapport avec le CDG syndrome mais plutôt en lien avec son âge.

Parmi les patients les plus âgés, si l'on considère les 6 patients qui ont plus de 30 ans, et mis à part l'hypertension du sujet le plus âgé, aucune pathologie liée au vieillissement n'est rapportée (événements cardio-vasculaires, diabète, cancer, etc.)

III. Capacités intellectuelles, scolarité, devenir professionnel et autonomie

A Capacités intellectuelles

L'évaluation des capacités cognitives est difficile chez ces patients. Quelques patients (l'effectif est incertain) ont eu une évaluation par le biais de leur école mais je n'ai pas eu accès aux comptes-rendus détaillés (mention de la réalisation du bilan dans les courriers médicaux). Il semble que les capacités visuo-spatiales soient altérées, même chez les patients les plus autonomes (notamment le patient 3) et chez lesquels la rétinopathie ne semble pas gênante, limitant les déplacements (seul s'ils en ont la capacité physique) aux trajets connus. Il en est de même pour le repérage dans le temps qui reste souvent flou et incertain.

Pour les deux patients les plus âgés, j'ai réalisé une courte évaluation par l'échelle de Vineland⁵³ au cours de la consultation. L'interprétation est gênée par les difficultés motrices qui limitent l'autonomie. Le patient 23 présente un bon développement de la communication et des aptitudes pour les gestes de la vie quotidienne. Il existe des difficultés concernant le concept et le maniement de l'argent. Le domaine de la socialisation est plus altéré, du fait de troubles de l'initiative et d'une pauvreté de planification. Son frère (n°22) présente les mêmes difficultés, associées à un manque d'inhibition (répétition d'idées fixes) et l'absence de notion du danger.

Dix patients, parmi 15 patients pour lesquels les possibilités de lecture ont été évaluées, sont capables de lire au moins quelques mots. Six d'entre eux (patients 3, 5, 19, 21, 26 et 28) lisent correctement et ont acquis l'écriture, manuscrite et/ou par l'intermédiaire d'un clavier d'ordinateur. A part le patient 21 qui n'a pas d'activité professionnelle, les 5 autres patients sont scolarisés ou travaillent en secteur protégé. Les 4 autres patients (n°8, 16, 17 et 20) sont seulement capables d'écrire leur nom ou de faire un peu de copie. 2 patients sont scolarisés en école spécialisée et les 2 autres sont accueillies en structure occupationnelle.

B. Scolarité

Concernant la scolarisation de ces patients, sur les 20 patients pour lesquels l'information est renseignée, seuls 4 (n°10, 11, 14 et 28) ont suivi ou suivent un parcours scolaire en ULIS ou CLIS, ou en filière technologique, en milieu ordinaire. Cependant, aucun n'a suivi une scolarité en filière générale. Une seule patiente (n°11) a obtenu un bac technologique mais n'a pas obtenu son BTS (Brevet de Technicien Supérieur) à l'issue d'une formation de 2 ans. Les 3 autres patients n'ont pas encore terminé leur scolarité (âgés de 15 à 17 ans). Le patient 14 a obtenu un CAP (Certificat d'Aptitude Professionnelle) en pâtisserie mais n'a pas travaillé à l'issue de sa formation. 2 patients (n°5 et 26) ont obtenu le Certificat de Formation Générale (CFG) qui valide la fin d'un enseignement adapté. L'âge d'obtention de ces différents diplômes n'est pas connu.

Les 17 autres patients ont suivi une scolarisation spécialisée. Sept patients (n°1, 2, 4, 12, 19, 23 et 27) ont été scolarisés en IME (Institut Médico-Educatif) et un patient (patient 6) en EREA (Etablissement Régional d'Enseignement Adapté). Deux patients ont suivi un parcours à visée professionnelle, en IMPro (Institut médico-professionnel, patients 3 et 26).

C. Devenir professionnel

Sur 17 patients en âge de travailler et pour lesquels le statut professionnel est connu, trois patients ont pu accéder à un travail en ESAT (Etablissement et Service d'Aide par le Travail), au terme de leur formation, 4 sont en attente d'une place en ESAT (patients 2, 5, 19 et 26) et huit ne travaillent pas (patients 8, 12, 14, 15, 20, 21, 22). Le patient 22 est capable de saisir des séries de chiffres sur un ordinateur (comptabilité pour l'entreprise familiale). Sur les trois patients ayant intégré un ESAT, deux patients y travaillent encore actuellement (n°3 et 25) mais le patient 23 a cessé son activité en ESAT à l'âge de 36 ans et reste en foyer occupationnel du fait de troubles psycho-comportementaux associé à la perte de la marche. Un patient travaille en tant qu'ouvrier agricole. Aucune information récente n'a pu être obtenue sur le statut professionnel actuel du patient 11, qui avait intégré un stage dans une chambre de commerce dans le cadre de sa formation de BTS.

D. Autonomie

Les limitations d'autonomie sont dominées par le retard intellectuel, mais aussi liées aussi au handicap physique dû à l'ataxie et à la fatigabilité. L'autonomie dans les actes de la vie quotidienne reste partielle, sauf pour le patient 3 qui n'a pas de problème de déambulation et vit seul en appartement, en lien étroit avec sa famille. Les 14 autres patients vivent au domicile parental (n=10) ou en institution (n=4) du fait de leurs difficultés d'autonomie. Le patient 4, encore scolarisé, est en internat de semaine.

Les patients sont tous capables de manger seul ou avec une aide légère (couper la viande, se servir d'un plat) sauf le patient 29. La toilette et l'habillage peuvent faire émerger des difficultés (renseignées pour 13 patients) liées au déficit de motricité fine (difficultés à mettre des boutons, à lacer des chaussures...). Quatre patients (n°2, 3, 21, 28) n'ont besoin que d'une aide minimale (supervision) à la toilette et l'habillage. De plus grosses difficultés pour ces tâches sont recensées chez 9 patients, majorées en cas de troubles de l'équilibre et de la marche (patients 4, 5, 6, 20, 22, 26), a fortiori chez les patients se déplaçant en fauteuil (patients 15, 23, 29).

patient	âge à la dernière visite	scolarité	activité professionnelle	occupation	lieu de vie
1	20	IME			
2	23	IME	Attente place ESAT		Domicile parental
3	21	CLIS puis IMPro	ESAT (serveur)		Domicile parental/appartement seul
4	17	IME			Internat de semaine
5	18	EREA, CFG	Attente place ESAT		
6	17	CLIS			
8	22		non	accueil de jour	Domicile parental
9	22		Ouvrier agricole		
10	17	3ème technologique	NA		
11	27	BAC G1, BTS (non obtenu)	Stage en chambre de commerce		
12	25	IME	non	accueil de jour	Domicile parental
14	31	CAP pâtissier	non	non	Domicile parental
15	32	Ecole spécialisée	non	accueil de jour	Domicile parental
16	19	Ecole spécialisée			
17	19	Ecole spécialisée			
19	19	CLIS, IME	attente place ESAT		Domicile parental
20	22		non		Internat médicalisé pour adultes
21	46	Ecole spécialisée	non	non	Domicile parental
22	49	Ecole spécialisée	non	non	Domicile parental
23	44	IME	ESAT (arrêt à 36 ans)		Foyer de l'Arche
24	14		NA		
25	25		ESAT		
26	21	CFG, IMPro	attente place ESAT		Domicile parental
27	15	IME	NA	NA	Centre médico-éducatif
28	15	3e ULIS	NA	scolaire	Domicile parental
29	39	Ecole spécialisée	Non	Non	Domicile parental et maison spécialisée

Tableau 11 : Scolarité, insertion professionnelle et lieu de vie, NA= non applicable

E. Comportement et approche relationnelle

Des données ont pu être collectées pour 8 patients, de manière plus précise. Pour les autres patients, il n'est pas mentionné de trouble ou difficulté particulière sur le plan de l'humeur ou du comportement. Ces patients sont en effet souvent décrits comme avenants, souriants et plutôt calmes.

Huit patients présentent cependant des troubles venant majorer les difficultés physiques et intellectuelles existantes.

En effet, 3 patients ont présenté un ou plusieurs épisodes agressifs, envers les autres ou envers eux-mêmes, nécessitant la mise en place d'un traitement psychotrope, temporaire ou plus pérenne. Les symptômes psychiatriques du patient 22 ont débuté au moment du décès de sa mère, ré-aggravés ensuite par le décès de son père, soulignant sur ces patients l'impact du changement de repères, ainsi que l'importance des liens affectifs. Le patient 1 a présenté par ailleurs un épisode dépressif et deux patients ont développé un état d'apathie entravant la réalisation des actes de la vie quotidienne et a fortiori perturbant leurs activités personnelles.

Patient	Troubles du comportement/ de l'humeur
6	Angoisse, hyperactivité, agressivité, refus des contraintes
10	Notion d'un traitement par neuroleptiques
11	Bouffée délirante aiguë à 27 ans, mise sous Risperidone
12	Episode dépressif
16	Adynamie, apathie
21	collectionnisme, période d'agressivité/exhibitionnisme
22	Apathie
23	Hétéroagressivité, automutilation, collectionnisme, obsessions, ("TOC"), traitement par Divalproate de sodium, Fluoxétine, a eu de la Risperidone

Tableau 12 : Eléments psycho-comportementaux

IV. Examens paracliniques

A. Imagerie cérébrale

Les résultats d'une imagerie cérébrale ont pu être collectés pour 21 patients sur 29. Tous les examens retrouvent une atrophie ou une hypoplasie du cervelet (21/21). L'âge de réalisation est très variable, durant la petite enfance lors de la recherche diagnostique, jusqu'à un âge avancé pour les patients plus âgés qui ont eu un diagnostic plus tardif. L'âge moyen de première réalisation de l'IRM est de 10,5 ans. Seule la patiente 28 a eu une IRM très précocement, à 1 mois de vie, sachant que le diagnostic de PMM2-CDG a été porté très tôt chez cette enfant puisqu'elle appartient à une fratrie comptant 2 autres cas identifiés (patients 2 et 3). L'IRM, reconstruite à l'âge de 18 mois, montre alors l'apparition d'une atrophie cérébelleuse. C'est le seul cas montrant une apparition/progression du phénomène d'atrophie et c'est également un argument pour qualifier l'atteinte cérébelleuse d'atrophie plutôt que d'hypoplasie de manière générale. En effet, 2 autres patients ont eu 2 IRM certes espacées de plusieurs années mais réalisées après la première année, révélant une stabilité de la trophicité cérébelleuse et cérébrale. Cependant, chez un patient (n°24), l'apparition d'hypersignaux FLAIR de la substance blanche sus-tentorielle sur l'IRM faite à l'âge de 14 ans est mentionnée. 3 autres patients (n°22, 23, 26) présentent des anomalies de signal en séquence FLAIR, au niveau de la substance blanche pour 2 patients et seulement au niveau des thalamus pour le 3^e patient.

Patient	Âge lors de l'imagerie	Type d'imagerie	Description
1	ND	IRM	Agénésie partielle vermis et hypoplasie importante des hémisphères cérébelleux
2	ND	IRM	Atrophie cervelet
3	6 ans	IRM	Atrophie du vermis
6	8 ans	IRM	Atrophie cérébelleuse
7	2 ans	IRM	Atrophie pontocérébelleuse
8	19 mois	IRM	Hypoplasie cervelet et vermis
11	27 ans	IRM	Atrophie vermienne
12	ND	TDM	Agénésie vermienne
14	ND	IRM	Atrophie cérébelleuse
15	3 ans	TDM	Atrophie cérébrale et cérébelleuse modérée
16	3 ans	IRM	Atrophie du vermis
17	5 ans, 8 ans	IRM	Atrophie cérébelleuse
18	18 ans	IRM	Atrophie cérébelleuse
19	16 ans	IRM	Atrophie pontocérébelleuse
22	Adulte	IRM	Atrophie et hypoplasie cérébelleuse, hypersignaux T2 modérés des 2 thalami
23	40 ans, 43 ans	IRM	Atrophie cervelet, tronc, doute sur une atrophie cérébrale? Hypersignaux FLAIR des noyaux dentelés, stabilité entre les 2 examens
24	1 an, 14 ans	IRM	Atrophie cérébrale modérée et cérébelleuse diffuse. Stabilité de l'atrophie sur la 2e IRM mais apparition d'hypersignaux FLAIR de la substance blanche sus tentorielle
26	ND	IRM	Atrophie pontocérébelleuse, notion d'hypersignaux FLAIR de la substance blanche
27	ND	IRM	Atrophie vermienne, atrophie sous corticale droite
28	1 mois, 18 mois	IRM	Normale à 1 mois de vie, atrophie du vermis et des hémisphères cérébelleux à 18 mois
29	16 ans	IRM	Atrophie cérébelleuse et cérébrale

Tableau 13 : Description de l'imagerie cérébrale, selon les éléments retrouvés dans les dossiers médicaux (images, compte-rendu, éléments retrouvés dans les courriers).

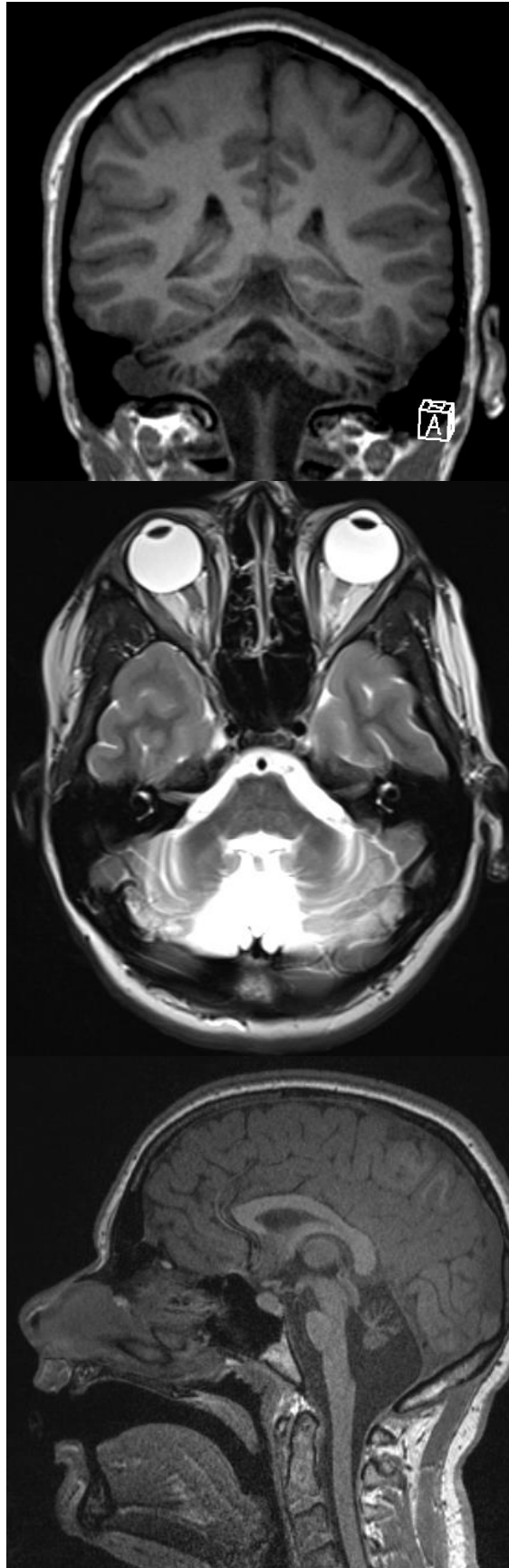


Photo 4 : IRM encéphalique du patient 19 faite à 16 ans en séquences (de haut en bas) Frontale 3DT1 BRAVO, Axiale T2, et SAG 3DT1 BRAVO : atrophie sévère du cervelet prédominant sur le vermis, atrophie également du pont.

B. Analyse enzymatique et génétique

Le génotype est connu pour tous les patients de la cohorte, exprimé ici selon la séquence protéique de la phosphomannomutase. Avant l'analyse moléculaire, l'activité enzymatique a été établie, soit dans les leucocytes, soit parfois dans les fibroblastes des patients obtenus par biopsie cutanée.

Patient	Mutations	Activité enzymatique de la phosphomannomutase (leucocytes)	Activité enzymatique de la phosphomannomutase (fibroblastes)
1	T226S/R141H	0	ND
2*	F157S/C241S	ND	ND
3*	F157S/C241S	ND	1
4	C103F/R141H	0,2	ND
5	R141H/C9Y	1,2	ND
6	R141H/C241S	0	ND
7	G255A/E139K	0,2	ND
8	A108V/R123Q	1,8	ND
9□	T18S/IVS3+2T>C	0,9	ND
10□	T18S/IVS3+2T>C	0,9	ND
11	T237R/R162W	0,8	ND
12	R162W/IVS3+1G>A	ND	ND
13	R141H/F119L	0,4	ND
14	R141H/C241S	0,8	ND
15	I132T/P20S+IVS1 +1G>T	0,5	ND
16	A108V/R141H	0,2	ND
17	P113L/R141H	1,9	ND
18	R141H/I153T	ND	ND
19	R141H/G214S	0,7	ND
20	R141H/I153T	0,2	ND
21♦	R141H/C9Y	ND	ND
22♦	R141H/C9Y	ND	ND
23	R141H/Q177H	0,8	ND
24	R141H/V129M	ND	0
25	R141H/P113L	0,8	ND
26	R141H/E139K	0,8	0,6
27	R141H/F119L	0,2	ND
28*	F157S/C241S	ND	ND
29	I132T/R141H	1,1	ND

Tableau 14 : Mutations retrouvées et activité enzymatique de la phosphomannomutase. Activité normale de la phosphomannomutase >3,4 U/g de protéine dans les leucocytes et >2,0 U/g de protéine dans les fibroblastes. ND : non disponible ; *□♦: fratries.

19 patients sur 29 sont porteurs de la mutation R141H. On note 2 patients (patients 7 et 26) porteurs de la mutation E139K connue pour être issue d'un effet fondateur en France¹². En dehors des fratries qui sont porteuses des mêmes mutations, on note que plusieurs patients portent la même association de mutations :

- les patients 6 et 14 portent les mutations R141H et C241S.
- les patients 21, 22 (fratrie) et 5 portent les mutations R141H et C9Y. Celle-ci appartient aux mutations produisant une réduction modérée de l'activité enzymatique⁵⁴ et la patiente 5 présente en effet une activité à 1,2 U/g de protéine dans les leucocytes.
- Seulement deux patients, 13 et 27, portent les mutations R141H et F119L, génotype le plus fréquemment retrouvé en Europe du nord³⁵.
- les patients 18 et 20 portent les mutations R141H et I153T. Cette dernière mutation étant plus rarement rapportée dans la littérature⁵⁵.

C. Analyses biologiques

Les anomalies biologiques retrouvées dans l'enfance semblent perdurer à l'âge adulte mais restent stables chez un patient donné.

Les principales perturbations du bilan biologique sont des anomalies des protéines de la coagulation. 15/17 patients, pour lesquels les paramètres de coagulation ont été mesurés, présentent une diminution significative des facteurs IX, XI ou XII, plus ou moins associée à la baisse de l'antithrombine III et des protéines C et S. On ne retrouve pas de profil particulier chez les patients ayant présenté une ou plusieurs thromboses (patients 7, 9, 15 et 23).

Six patients présentent une hypocholestérolémie et 3 patients une hypoalbuminémie. Seuls trois patients ont une élévation des enzymes hépatiques, qui reste modérée.

Aucun patient ne présente de dysthyroïdie.

Cinq patients présentent des anomalies de l'hémogramme à type de neutropénie et/ou de thrombopénie. Parmi les 4 patients avec diminution des plaquettes, deux (n° 7

et 15) ont présenté un ou plusieurs événements thrombotiques et le patient 7 a également présenté un épisode stroke-like. Il y a donc 3 patients pour lesquels il n'est pas retrouvé de déséquilibre des paramètres de la coagulation lors des phénomènes thrombotiques.

Patient	Paramètres de coagulation (TQ, TCA, FIX, XI, XII, AT III, Protéines C et S)	Cortisol	Urée	Créatininémie	Protidémie	Albuminémie	Cholestérolémie	Enzymes hépatiques	TSH	Leucocytes	Plaquettes	Hémoglobine
1	Normaux	Normal					Normale	Normales	Normale			
2	Facteurs IX et XI diminués		Normale	Normale	Normale		Normale	Normales	Normale	Normaux	Normales	Normale
3	Facteurs IX, XI et AT III diminués	Normal	Normale	Normale	Normale	Normale	Normale	Normales	Normale	Normaux	Normales	Normale
4	NA			Normale		Abaissée à 33,4 g/L	Normale	Normales	Normale	Neutropénie		Normale
5	Normaux						Abaissée	ASAT 59/ ALAT 73	Normale	Normaux	Thrombopénie	Normale
6	NA	Abaissé					Abaissée	Augmentées à 2 fois la normale durant la première année puis normalisation	Normale	Normaux	Normales	Normale
7	NA									Neutropénie	Thrombopénie	
9	Facteurs XI et AT III diminués											
13	Normaux											
14	Facteurs IX et XI diminués et allongement du TCA			Normale		Normale		Normales	Normale			
15	Facteurs IX, XI, AT III, Protéine C et S diminués et allongement du TCA	Normal					Normale	Normales	Normale	Normaux	Thrombopénie	Normale
16	Facteurs IX diminué	Abaissé					Normale	Normales	Normale	Normaux	Normales	Normale
17	NA					Normale	Normale	Normales				
18	Facteurs XI et AT III diminués et allongement du TCA							Normales				
19	Facteurs XI, Protéine C et S diminués et allongement du TCA		Normale	Normale	Normale		Abaissée à 3,71mmol/L	Normales	Normale	Normaux	Normales	Normale
21	Facteurs IX, AT III et protéine C diminués			Normale			Abaissée à 1,84mmol/L	Normales		Normaux	Normales	Normale
22	Facteurs XI, XII, AT III, Protéine C et S diminués et allongement du TCA			Normale		Abaissée	Abaissée à 1,27mmol/L	Normales	Normale	Normaux	Normales	Normale
23	AT III, protéines C et S diminués		Normale	Normale			Normale			Normaux	Normales	Normale
24	Facteurs IX, XI, XII, AT III, Protéine C et S diminués et allongement du TCA					Abaissée à 30g/L	Abaissée	ASAT 53 ALAT 44 GGT 19 PAL 201	Normale	Leucopénie à 3000	Thrombopénie	Normale
28	Normaux	Normal	Normale	Normale	Normale	Normale	Normale	Normales	Normale			
29	Facteurs XI et AT III diminués		Normale	Normale	Normale	Normale	Abaissée à 3,2mmol/L	Normales	Normale	Normaux	Normales	Normale

Tableau 15 : Résultats des analyses biologiques demandées en consultation, à la dernière consultation ou hospitalisation du patient

V. Suivi médical et paramédical

Le suivi des patients colligés dans ce travail est très disparate. Si une partie est bien suivie en milieu spécialisé, elle l'est souvent encore en milieu pédiatrique.

14 patients sont actuellement et régulièrement suivis par un spécialiste. Sept sont suivis dans un service de neurologie adulte (patients 14, 19, 20, 21, 22, 23 et 26), trois patients sont suivis en génétique médicale depuis l'enfance (patients 14, 15 et 19), 4 patients de 15, 17, 24 et 26 ans sont suivis en milieu pédiatrique spécialisé (neuropédiatrie et maladies métaboliques).

Parmi les 29 patients pour lesquels j'ai pu obtenir des informations cliniques et paracliniques à partir de l'âge de 15 ans, quinze patients n'ont actuellement pas de suivi spécialisé, mais ce travail a pu permettre de recontacter sept patients dont seulement 4 ont effectivement été revus (patients 17, 21, 22 et 23). Pour ces patients, il existe une réelle demande de suivi au long cours, essentiellement de la part de l'entourage, eu égard à la spécificité et à la rareté de cette maladie. Le suivi spécialisé permet d'être une référence pour les autres professionnels de santé amenés à intervenir au quotidien et pour les événements moins communs (anesthésie, opération, médications, soins dentaires, orientations des soins de kinésithérapie, ergothérapie, orthoptie, etc.)

Discussion

L'évolution clinique et le devenir à l'âge adulte des patients porteurs d'un PMM2-CDG sont peu connus à ce jour. Les publications portant sur des séries de patients englobent à la fois des nourrissons, des enfants et des adultes. La publication la plus récente, de Pérez-Dueñas et al. en 2009, fait état du suivi de 8 patients³¹ aux âges très différents (29 jours à 28 ans). De même, la série prospective de De Lonlay et al. de 2001²⁰, qui permet de distinguer les formes neurologiques des formes multiviscérales de la maladie, concerne 20 patients PMM2-CDG de 2,5 à 19 ans. Une troisième équipe rapporte les données de 25 patients de la naissance à 19 ans, tous porteurs du même génotype R141H/F119L³⁵.

Deux articles seulement portent exclusivement sur l'étude de patients adultes : Krasnewich et al.³⁸ en 2007 à propos de 4 patients seulement et surtout Stibler et al. en 1994, à propos de 13 patients⁵⁶ qu'ils ont réexaminés entre les âges de 15 et 20 ans. Les données anamnestiques ont été recueillies de manière rétrospective. Aucune série de patients n'a été rapportée depuis 2009. Aucun patient de la littérature n'a plus de 50 ans.

Ce travail présente donc les données de la plus large cohorte d'adultes porteurs d'un PMM2-CDG. Ce travail est majoritairement rétrospectif, certaines informations cliniques et paracliniques n'ayant pas pu être recueillies. Mais pour les 10 patients personnellement réexaminés et ceux réévalués par d'autres cliniciens, les données ont été collectées sur un mode prospectif, selon un questionnaire pré-établi.

I. Caractéristiques de la population

La population décrite dans ce travail se distingue des séries déjà publiées par son nombre, et l'âge moyen plus élevé. En effet, l'âge médian de notre cohorte est de 25 ans, soit 2 ans de plus que celui de la cohorte des 13 patients de Stibler et al., alors que l'écart d'âge est similaire (de 15 à 49 ans pour les patients de notre cohorte et de 15 à 50 ans pour les patients de Stibler et al.). Les patients décrits par Krasnewich et al. sont plus jeunes (19 à 36 ans). Les formes familiales représentent près de la moitié de la série

de Stibler et al. (3 fratries de 2, soit 6 individus sur 9 familles au total). Notre série comporte également 3 fratries (2 fratries de 2 et une fratrie de 3 individus) mais pour le double de patients (sur 25 familles). Notre cohorte est donc moins exposée au biais de l'homogénéité intra-familiale qui peut influencer le phénotype du PMM2-CDG. Enfin, le sex-ratio est équilibré à 1,2, ce qui est attendu pour une maladie à transmission autosomique, et proche de celui retrouvé dans les deux grandes cohortes déjà publiées (13/25 filles chez Kjaergaard et al.³⁵, 9/20 filles chez De Lonlay et al.²⁰).

II. Premières constatations

1. Rupture de suivi médical

Le premier élément marquant de ce travail est le nombre de patients perdus de vue à l'âge adulte. Parmi les 46 patients vivants initialement concernés par cette étude, 17 sont « perdus de vue », c'est-à-dire qu'aucune information récente n'a pu être obtenue d'après leur dossier médical (les données s'arrêtent pour des âges allant de 4 à 12 ans pour des patients âgés qui seraient à ce jour de 15 à 24 ans), même après une recherche dans les différents services où ces patients auraient pu être suivis, selon un critère géographique. Ce constat peut être en partie expliqué par une transition insuffisante entre le suivi pédiatrique et le milieu adulte. Nous avons tenté de contacter directement les patients, après autorisation du médecin qui les avaient suivis, mais la plupart des coordonnées fournies n'ont pu permettre d'entrer en contact. Une famille a pu être recontactée avec succès à Bordeaux, que nous avons tenté de mettre en rapport avec la consultation de Génétique du CHU, mais cette famille n'a à ce jour pas encore pris rendez-vous malgré notre relance. La mère de famille était pourtant motivée pour la reprise d'un suivi, déplorant le manque d'un suivi et de conseils spécialisés pour ses deux enfants.

Sur les 29 adultes restants, la moitié seulement bénéficie d'un suivi spécialisé régulier. Parmi eux, 9 patients au moins n'ont pas été vus depuis plus de 5 ans, ce qui suggère d'autres causes à la rupture du suivi. Elle peut également être liée à des contraintes géographiques (déménagement, structure éloignée d'un centre hospitalo-universitaire) ou à une modification de l'environnement proche du patient (décès des proches, changement de structure d'accueil ou de médecin traitant). Ce constat des

difficultés de suivi fait écho à la situation dénoncée par l'UNAPEI en 2013 qui rappelle que le suivi des personnes handicapées mentales, a fortiori concernées par un handicap moteur associé, sont souvent touchées par une ou plusieurs situations de rupture de suivi à l'âge adulte : passage de l'enfance à l'âge adulte, vieillissement, hospitalisation, changement d'accompagnement, isolement social, etc.⁵⁷

Retrouver ces patients atteints d'une maladie rare nécessitant une surveillance et une prise en charge médicales est nécessaire, et d'autres moyens (par le biais de la sécurité sociale ?) pourraient éventuellement être envisagés. De manière prospective, il importe que le relai enfant-adulte pour ces maladies rares puisse se faire, et c'est d'ailleurs un des objectifs des CMR (Centre des Maladies Rares). Cet accompagnement à l'âge adulte doit être envisagé en lien avec les familles et le médecin traitant et/ou le médecin de la structure si le patient est institutionnalisé. Pour le CDG, un suivi spécialisé est recommandé annuellement, et en fonction des besoins du patient. Un médecin spécialiste référent (pédiatre, neurologue, généticien voire interniste) devrait être identifié pour pouvoir répondre aux interrogations des professionnels au contact du patient au quotidien, et notamment en cas de problème aigu (thrombose, nécessité d'une anesthésie pour un problème intercurrent...) ou pour des conseils sur la prise en charge globale, et être le coordonateur d'une réflexion pluridisciplinaire (orthopédistes, rééducateurs, endocrinologues, gynécologues, ophtalmologistes...), afin de prévenir les complications secondaires à la maladie.

2. Age au diagnostic

L'âge au diagnostic moléculaire est très variable dans notre cohorte, et est logiquement plus tardif que pour d'autres cohortes publiées, étant donné l'âge moyen de nos patients. Parmi les 2 séries essentiellement pédiatriques, l'âge moyen au diagnostic est d'environ 4,5 ans dans la cohorte de De Lonlay et al.²⁰, et de 6,5 ans en moyenne dans la série de Pérez-Dueñas³¹. Ce résultat est à rapprocher également d'un recul temporel encore faible depuis la mise au point du diagnostic génétique à la fin des années 90. En effet, le rôle de la phosphomannomutase est connue depuis 1984⁵ mais le diagnostic génétique de cette maladie n'est possible que depuis 1997⁶. Il est donc probable qu'elle puisse être encore sous-diagnostiquée, notamment au sein de la population adulte. En effet, un peu moins de la moitié de nos patients avaient déjà atteint l'âge adulte au moment de la confirmation moléculaire du PMM2-CDG.

Les autres publications à propos d'adultes PMM2-CDG montrent cependant un âge au diagnostic assez tardif pour les patients au phénotype moins sévère^{31,38}. On peut avancer l'hypothèse que le retard diagnostique est en partie lié au fait que cette pathologie n'était pas évoquée soit du fait de l'absence de symptômes viscéraux soit en raison du caractère modéré des troubles observés. A ce jour, on peut considérer que le diagnostic de CDG syndrome la reste un diagnostic à évoquer devant un retard intellectuel de sévérité variable associé à un syndrome cérébelleux, ce d'autant que les signes dysmorphiques peuvent s'atténuer à l'âge adulte et/ou être moins facilement identifiables.

III. Histoire naturelle

A. Grossesse et accouchement

Sur le plan clinique, plus de la moitié des patients n'ont pas présenté de troubles lors de la grossesse, notamment aucune anomalie morphologique n'a été mise en évidence lors des échographies anténatales, mais il faut mentionner que l'échographie était peut-être moins performante et moins systématique à l'époque pour les patients les plus âgés. Les anomalies constatées durant la grossesse sont aspécifiques (RCIU, hydramnios, HTA gravidique). Un seul patient a présenté une souffrance lors de l'accouchement, l'existence de l'anomalie congénitale pouvant augmenter le risque de développer une souffrance fœtale ou néonatale.

B. Petite enfance

Plus d'un tiers des patients ont des signes de la maladie dès la naissance et parmi ceux-ci, tous ont un phénotype sévère. L'ensemble du tableau clinique se révèle dans l'enfance. La présentation clinique pédiatrique de ces patients devenus adultes montre à l'évidence un gradient de sévérité entre les patients qui va perdurer tout au long de la vie et également influencer vraisemblablement la survie. En effet, les patients ayant présenté des premiers signes de type digestif, en particulier dès la naissance, sont ceux qui ont le plus de difficultés sur le plan moteur et développemental. Les patients au phénotype plus spécifiquement neurologique peuvent voir les signes apparaître jusqu'à la fin de la première année, en accord avec le phénotype neurologique décrit par De

Lonlay et al.²⁰. Cependant, le cas d'un patient, dont les signes cérébelleux, ont été remarqués tardivement, ne doit pas faire écarter le diagnostic chez un enfant ou un adulte à la symptomatologie fruste (troubles de l'équilibre, retard intellectuel modéré). Un cas au phénotype modéré de la cohorte espagnole de Pérez-Dueñas a présenté les premiers signes (strabisme, microcéphalie) vers l'âge de 2 ans³¹.

Les premiers signes les plus fréquemment retrouvés sont le strabisme et l'hypotonie (provoquant un retard des acquisitions) toujours associés aux signes digestifs lorsqu'ils sont présents. Ce sont ces points d'appel qui permettent le plus souvent d'évoquer le diagnostic, à la lecture de l'anamnèse, associée systématiquement à la réalisation d'une imagerie qui va retrouver une atrophie cérébelleuse plus ou moins marquée. L'ombilication des mamelons et l'anomalie de répartition des graisses, moins constantes, viennent renforcer la suspicion diagnostique.

C. Développement

1. Croissance

Moins d'un tiers des patients de cette cohorte ont présenté un retard de croissance (retard de croissance conduisant à une petite taille à l'âge adulte), ce qui représente une moindre proportion que dans la cohorte de Lonlay et al.²⁰(55%) ainsi que dans celle de Kjaergaard et al. qui retrouve un retard de croissance pour 100% de leurs patients³⁵. La cohorte d'adultes de Stibler et al. n'évoque pas de retard de croissance mais mentionne une petite taille (sans précision, 2 patient sont plus petits que leur frère en bonne santé) pour 11/13 patients soit 85%⁵⁶.

2. Puberté

Toutes les patientes de notre cohorte ont eu un retard pubertaire en lien avec une insuffisance ovarienne, en accord avec les données de la littérature⁵⁰. La mise en place d'un traitement hormonal substitutif permet le développement des caractères sexuels secondaires, ainsi que l'apparition de cycles menstruels et d'une poussée de croissance. Les patientes les plus âgées n'ayant pas reçu de tel traitement reste en effet de petite taille comme les patientes de Stibler et al.⁵⁸.

D. Microcéphalie

Au sein de notre cohorte, 4 patients ont une microcéphalie, c'est-à-dire un périmètre crânien inférieur ou égal à -2 DS (Dérivation Standard). Elle n'est rapportée chez l'adulte jusqu'à présent que pour un seul patient³¹, les autres études de cohorte ne précisent pas cet élément. Barone et al. mentionne une microcéphalie pour 4 patients évalués sur le plan cognitif à l'âge adulte⁴³. Le manque de précision quant à l'existence ou non d'une microcéphalie dans les différentes cohortes étudiées dont la nôtre ne permet pas de prendre en compte ce signe comme un élément aidant au diagnostic.

E. Développement psychomoteur

1. Marche

55% des patients de notre série marchent de manière autonome contre 23% (3/13) seulement dans la cohorte de Stibler et al. et 8% (2/23) dans la cohorte de Kjaergaard et al. L'acquisition de la marche se fait avec retard dans 100% des cas dans la cohorte de Stibler et al., entre 3 et 5 ans, ce qui rejoint l'âge moyen de notre cohorte qui est de 4 ans. Mais deux patients de notre cohorte ont cependant acquis la marche à un âge normal. Les autres cohortes mentionnent un retard psycho-moteur sans préciser les caractéristiques de l'acquisition de la marche. Cependant, notre cohorte rejoint celle de Lonlay et al qui présente 6/10 patients au phénotype neurologique marchant sans aide.

2. Langage

Les comparaisons concernant le développement du langage sont plus difficiles. Plus que les capacités de compréhension, ce sont les capacités de production qui sont surtout observées lors de l'évaluation clinique. Cependant, dans notre série, l'évaluation de la production (mots, phrase simples, phrases complexes, conversation) est proche des données de la littérature : comme rapportée par Kjaergaard et al., environ la moitié des patients ont un vocabulaire restreint à quelques dizaines de mots. L'âge de l'apparition du langage n'est pas mentionné sauf dans l'étude neuropsychologique de Barone et al. (à propos de 4 patients), qui rapporte un développement du langage après l'âge de 7 ans, qui reste alors toujours restreint à quelques mots voire phrases.

F. Décès

A ce jour, aucune étude ne mentionne de décès parmi les patients adultes rapportés, alors que la mortalité de cette maladie est estimée à environ 20% dans la petite enfance⁵⁹. Aucune publication ne rapporte de décès à l'âge adulte. Dans notre cohorte, un décès en lien avec la maladie est survenu après l'âge de 20 ans (patient 13). Un autre patient (24) est dans un état respiratoire extrêmement fragile à partir de l'âge de 10 ans environ, montrant que le pronostic vital de ces patients peut être en jeu après la petite enfance.

IV. Symptômes évolutifs

A Evolution neurologique

1. Ataxie cérébelleuse

Le tableau neurologique des patients se caractérise par une ataxie cérébelleuse constante en accord avec la littérature^{20,35,56}, qui ne semble pas s'aggraver avec l'âge, au moins pour les patients les plus âgés que j'ai pu réexaminer (par comparaison au dossier médical), et même si l'évaluation du syndrome cérébelleux reste difficile chez ces patients très lents dans l'exécution des tâches motrices. Ceci rejoint la description faite par Stibler et al. en 1994⁵⁶.

2. Neuropathie

En revanche, la neuropathie périphérique s'aggrave au cours du temps, au moins sur le plan électrophysiologique. Il est difficile d'apprécier finement l'évolutivité clinique de la neuropathie, éventuellement par la disparition progressive des réflexes ostéo-tendineux dans l'enfance chez certains patients, d'après leur dossier médical. Mais les réflexes ne sont parfois jamais retrouvés, même chez les enfants très jeunes. L'amyotrophie reste également un critère difficile à comparer entre deux évaluations cliniques.

L'évolutivité de la neuropathie est mise en évidence sur l'électromyogramme, mais reste cependant modérée. L'immense majorité des publications mentionnent une neuropathie sans plus de précision sur le plan électrophysiologique. Le caractère démyélinisant de la neuropathie (60% des EMG réalisés) semble être une caractéristique spécifique du PMM2-CDG, non rapportée encore à ce jour, de même que

l'aggravation électrophysiologique. Pérez-Dueñas rapporte l'absence d'évolution de l'EMG pour un patient sur une période de 4 ans bien qu'une détérioration très variable et modérée des vitesses ait déjà été rapportée⁵⁶. Concernant les deux EMG révélant une atteinte plutôt axonale, on peut émettre l'hypothèse d'une atteinte démyélinisante avec perte axonale secondaire à l'âge adulte.

L'apparition d'une atteinte électrophysiologique des membres supérieurs chez le patient le plus âgé est manifeste d'une aggravation. L'amyotrophie atteint d'ailleurs souvent les mains, chez les patients que j'ai réexaminés, sans doute favorisée à ce niveau par la sous-utilisation du fait des troubles de la motricité fine (liés à l'ataxie cérébelleuse).

3. Perte de la marche

Cependant un critère majeur sur le plan fonctionnel est la perte de la marche Celle ci concerne 3 patients qui l'avaient acquise avec aide. Ce fait n'avait jamais été rapportée à ce jour dans la littérature, même chez les patients les plus âgés de la cohorte de Stibler et al.⁵⁶. L'origine de la perte est différente chez ces 3 patients : absence de stimulation motrice suffisante, syndrome dépressif réactionnel (décès des parents), déformation scoliotique majeure non opérée. Dans ces 3 situations, il apparaît que la perte de la marche aurait pu être prévenue.

B. Evolution ophtalmologique

1. Rétinopathie

Une rétinopathie pigmentaire est objectivée chez 35% des patients de notre cohorte, moins fréquente que dans la littérature (100% pour Stibler et al., et 60% des patients au phénotype neurologique pour de Lonlay et al.). La rétinopathie pigmentaire, , semble également s'aggraver avec l'âge. Là encore, ce sont les examens complémentaires qui permettent ce constat, puisque les patients ne rapportent pas d'aggravation patente. Jusqu'à présent, la constatation d'une gêne fonctionnelle limitée avec l'âge faisait penser qu'il n'y avait pas ou peu d'évolution de la rétinopathie⁵⁶. Néanmoins, la rétinopathie semble apparaître au fond d'œil avec l'âge⁶⁰ chez certains des patients de notre cohorte,

même si aucun patient n'a de plainte fonctionnelle visuelle exacerbée (vision nocturne, champ visuel). Ces patients ne semblent d'ailleurs pas gênés dans leur quotidien.

Ces résultats demandent néanmoins à être retenus avec prudence en raison de l'absence d'examen régulier du fond d'œil ou d'électrorétinogramme chez des patients dont la coopération à l'examen peut être difficile non seulement dans l'enfance mais encore à l'âge adulte. Jensen et al. rapportent que l'élément ophtalmologique principal est une aggravation d'une myopie si elle existe⁴⁷. Cette constatation n'est pas retrouvée chez nos patients.

2. Strabisme

Le strabisme semble être un signe constant chez les patients PMM2-CDG (100% des patients pour Stibler et al et Kjaergaard et al) mais n'est retrouvé que pour 90% des patients de notre cohorte, et 80% dans la cohorte de de Lonlay et al. Chez un des patients le strabisme a régressé vers l'âge de 6 ans, fait qui n'est pas rapporté dans la littérature.

C. Evolution musculo-squelettique

L'atteinte musculo-squelettique est le 3^{ème} élément évolutif du tableau clinique chez l'adulte porteur d'un PMM2-CDG. Il est flagrant que les difficultés motrices associées aux diverses manifestations neurologiques observées confèrent à ces patients une situation de handicap particulièrement invalidante, altérant significativement leur possibilité d'autonomie. A cela s'ajoute l'atteinte musculo-squelettique qui est en elle même évolutive et progressivement génératrice d'un surhandicap : au-delà de la perte de la marche constatée pour un patient, des difficultés respiratoires, des problématiques douloureuses et des difficultés d'installation posturales (lit, fauteuil, orthèses) peuvent venir compliquer la prise en charge de ces patients.

L'existence d'une scoliose ou d'une déformation thoracique est retrouvée pour 80 à 100% des patients^{31,38,56} de la littérature et chez 70% des patients de notre cohorte. Cependant, les conséquences fonctionnelles et l'aggravation des troubles squelettiques ne sont pas abordées, notamment pour les cas décrits chez des adultes. Aucune mention de mesure préventive et de traitement de ces déformations n'est faite.

Coman et al rapportent les anomalies squelettiques à une anomalie du remodelage osseux (résorption normale et formation osseuse déficiente)⁶¹. Celle-ci se traduit sur le plan biologique et morphologique par une ostéoporose, retrouvée chez les patients de notre cohorte qui ont pu bénéficier d'une évaluation du métabolisme osseux (bilan phospho-calcique, ostéodensitométrie). Les causes de l'ostéopénie des patients PMM2-CDG peuvent cependant procéder de plusieurs facteurs :

- Défaut de mobilisation suffisant du fait des troubles moteurs, entraînant un relargage du calcium stocké.
- Absence d'activité sportive suffisante pendant la croissance, puisqu'on sait que l'activité physique durant l'enfance et l'adolescence augmente le capital minéral osseux.
- Rôle de certaines hormones (oestrogènes, hormones thyroïdiennes, etc.) qui sont des glycoprotéines impliquées dans la formation osseuse.

Près d'un quart des patients de notre cohorte n'a pas de scoliose à l'âge adulte. Les patients indemnes sont ceux qui ont un phénotype moins sévère et le moins de difficultés à la marche. Une prise en charge en kinésithérapie avec travail de la marche et de la posture (maintien postural en position assise et debout) reste un atout important dans la prévention de la déformation rachidienne et articulaire au sens large, à proposer systématiquement et régulièrement aux patients au cours du suivi (reprise de prise en charge pour les patients perdus de vue).

D. Evolution des éléments morphologiques

La dysmorphie faciale décrite chez l'enfant⁶² est peu spécifique au PMM2-CDG. Ces signes (orientation des fentes palpébrales, grandes oreilles) perdent aussi de leur spécificité chez les patients adultes, même si certains patients au phénotype marqué gardent un visage particulier⁵⁶.

L'ombilication des mamelons et les anomalies de répartition des graisses ont tendance à disparaître avec l'âge d'après les anamnèses consultées dans les dossiers, même si ce type de signe n'est pas colligé à chaque examen clinique, que ce soit durant l'enfance ou à l'âge adulte. La littérature ne mentionne pas le caractère évolutif ou changeant de ces caractéristiques morphologiques. Cependant, même si l'anomalie de

répartition des graisses tend à s'amenuiser avec la croissance, elle peut rester persistante à l'âge adulte et constituer un signe orientant vers le diagnostic, de même que l'ombilication des mamelons si elle est retrouvée. De plus, c'est à l'adolescence et à l'âge adulte qu'apparaissent ensuite les déformations mécaniques et l'amyotrophie des extrémités.

V. Symptômes non évolutifs

Certains signes semblent en revanche ne pas évoluer avec l'âge pour les patients de notre cohorte, rejoignant les données de la littérature.

A. L'épilepsie

Elle n'est présente que chez 35% des patients de notre cohorte. Même si elle peut être complexe nécessiter une polythérapie, elle n'est jamais au premier plan du suivi. D'après Stibler et al, les crises semblent même diminuer avec l'âge mais ils se fondent essentiellement sur l'existence d'un traitement anti-épileptique pour affirmer l'activité ou non de l'épilepsie (4/13 patients ont un traitement antiépileptique dans leur cohorte). Inversement, 3/4 des patients de la cohorte de Krasnewich et al. ont un traitement antiépileptique à l'âge adulte, soit une proportion bien supérieure. L'existence d'une épilepsie (qu'elle soit suffisamment ou non contrôlée par un traitement antiépileptique) est une raison supplémentaire de conserver un suivi spécialisé à l'âge adulte, notamment pour la réévaluation et le maniement des médicaments antiépileptiques.

B. Episodes "stroke-like"

Aucun épisode « stroke-like » n'a été mis en évidence à l'âge adulte chez les patients de cette cohorte, ce qui est concordant avec les données de la littérature analysées par Arnoux et collaborateurs qui rapportent une série de patients avec épisodes « stroke-like » survenus seulement entre l'âge de 1 et 14 ans (en moyenne 4 à 5 ans)³³. Aucun cas n'est recensé après cet âge^{33,56}, voire parfois même aucun après l'âge de 10 ans³⁸. L'apparition concomitante ou consécutive à une fièvre pourrait être à rapprocher d'un état propice propre à l'enfance : fièvres plus fréquentes chez l'enfant, plus grande sensibilité aux effets centraux de la fièvre chez les petits enfants (à

rapprocher des convulsions fébriles ?). A contrario, l'absence de manifestation à l'âge adulte se différencie des maladies mitochondriales pour lesquels les épisodes stroke-like apparaissent et se multiplient au cours de la vie (MELAS, MERRF, Kearns-Sayre Syndrome). Un élément important à soulever est l'existence d'une possible majoration du risque de stroke-like chez les patients ayant déjà présenté au moins un épisode (patient 18) ?

VI. Corrélation phénotype-génotype

Dans la littérature, la sévérité de l'atteinte clinique semble liée au génotype des patients. Dans notre cohorte le petit nombre de patients ne permet pas d'établir de corrélations phénotype-génotype représentatives. Cependant, les données phénotypiques de patients apparaissent en accord avec les différentes descriptions de la littérature¹. L'ensemble des constatations faites sur les patients de notre cohorte concerne cependant de petits effectifs et les corrélations génotype-phénotype sont faites avec prudence.

L'analyse des données génétiques des 29 patients (25 familles) retrouve une grande variabilité génotypique, en accord avec les publications précédentes en France¹⁵ et en Espagne⁵⁵ notamment. On note la nette prédominance de l'allèle R141H pour les 2/3 des patients, en accord avec les données de la littérature¹¹. Aucune mutation n'est retrouvée à l'état homozygote, tant pour R141H qui est létal dans cette configuration que pour toutes les mutations retrouvées chez ces patients. Aucun lien n'apparaît entre les mutations et l'origine géographique des patients, du fait d'une très grande majorité de patients d'origine française. En dehors des fratries, qui présentent de fortes similitudes phénotypiques, on constate que plusieurs associations de mutations (hétérozygotie composite) sont associées avec certaines particularités.

L'association R141H et C241S est habituellement décrite comme pouvant donner un phénotype moins sévère^{63,17,64}, comme c'est le cas pour le patient 14 dont les signes de la maladie ont été remarqués tardivement, de même que pour le patient 6 dont le phénotype moteur et intellectuel reste très modéré. Cependant, cette mutation est

connue pour être associée à une moindre diminution de l'activité de la phosphomannomutase⁶⁴, le patient 6 présentant ici une activité nulle dans les leucocytes, il serait intéressant de connaître quelle est l'activité de la phosphomannomutase dans les fibroblastes de ce patient, car il peut parfois exister une certaine différence entre les deux analyses (et les mesures de l'activité de la phosphomannomutase ont varié au cours du temps) avec présence d'une activité résiduelle plus importante dans les fibroblastes que dans les leucocytes. Cette recherche pourrait être justifiée, en particulier lorsque le phénotype est moins sévère⁶⁴.

L'association R141H et C9Y appartient aux mutations produisant une réduction modérée de l'activité enzymatique⁵⁴ et la patiente 5 présente en effet une activité à 1,2 U/g de protéine dans les leucocytes. Le phénotype de ces 3 patients paraît relativement harmonieux avec notamment une marche autonome acquise.

L'association des mutations R141H et F119L est le génotype le plus fréquemment retrouvé en Europe du nord³⁵ mais n'est retrouvée que chez deux patients de la cohorte. La sévérité de leurs symptômes semble proche de la description de la littérature (retard staturo-pondéral, signes digestifs et hépatiques dès la naissance, retard psychomoteur marqué)³⁵.

L'association R141H et I153T, retrouvée pour deux patients, est plus rarement rapportée dans la littérature⁵⁵. Les éléments cliniques communs à ce génotype sont l'existence d'une cyphoscoliose, d'événements thrombotiques (épisodes stroke-like pour le patient 18 et thrombose veineuse profonde pour le patient 20). Le taux de phosphomannomutase résiduel, qui est bas, est connu seulement pour un des deux patients de notre cohorte.

VII. Apport des examens complémentaires

A. Imagerie

90% des patients de notre cohorte ont bénéficié d'une IRM cérébrale, plus performante que le scanner. L'âge de réalisation est très variable, généralement dans

l'enfance, et concourt au diagnostic syndromique par la mise en évidence d'une atrophie cérébelleuse⁴⁵, très précoce. Cependant, une fois le diagnostic établi, peu de patients auront une nouvelle imagerie, ce qui rend difficile la recherche d'une évolutivité des anomalies observées. On constate que 3 patients présentent des hypersignaux de la substance blanche et un 4^e patient présente également des anomalies de signal mais au niveau des deux thalamus. Ces anomalies sont constatées alors que les patients sont adultes et pour un de ces patients, la preuve de leur apparition secondaire est établie par une première IRM réalisée dans la petite enfance dénuée d'anomalie de signal. La localisation de ces hypersignaux n'est pas décrite dans la littérature ; en revanche, 4 cas présentant l'apparition progressive d'hypersignaux de la substance blanche cérébelleuse sont rapportés⁴⁴. Aucun trouble de la myélinisation n'est rapporté dans la cohorte d'adultes de Stibler et al.

L'étude radiologique des patients de notre cohorte va dans le sens d'une évolutivité de la maladie sur le plan neurologique, mais qui peut être considérée comme limitée, si l'on considère l'absence d'évolution des hypersignaux chez la patiente 23 qui a bénéficié de 2 IRM à 3 ans d'intervalle. On note cependant que deux des patients présentant des hypersignaux sont ceux qui ont perdu leur capacité à marcher.

L'absence de renouvellement de l'IRM est bien entendu liée d'une part aux difficultés de réalisation de ce type d'examen chez des patients porteurs d'un handicap moteur et présentant des déformations squelettiques rendant l'installation difficile et d'autre part au handicap intellectuel pouvant perturber le bon déroulement de l'examen (difficulté à rester immobile, nécessité d'une anesthésie générale avec les risques qu'elle comporte). De plus, l'absence d'impact sur la prise en charge ne justifie pas la répétition de ce type d'examen.

B. Examens biologiques

Le suivi biologique des patients de notre série n'est pas régulier, sauf pour les quelques patients suivis en Pédiatrie qui ont bénéficié d'un bilan endocrinien et d'un bilan de coagulation à chaque visite.

Près de 90% des patients de notre série ont un bilan de coagulation perturbé en routine, ce qui est proche des 100% de la cohorte de Kjaergaard et al et des autres cohortes (75% chez Pérez-Dueñas et al et 85% chez Stibler et al.).

Aucun des patients de notre cohorte ne présente de dysthyroïdie à l'âge adulte et seulement 3 patients ont une minime cytolysé hépatique, ce qui est moindre que dans la cohorte de Stibler et al.

Les anomalies du bilan de coagulation restent globalement stables d'une évaluation à l'autre et aucune corrélation ne peut être établie entre l'intensité des perturbations et la survenue d'épisodes thrombotiques. Cependant, Linssen et al. préconisent un suivi au moins annuel du bilan de coagulation, ayant retrouvé une association entre certains événements thrombotiques et des taux bas des facteurs anticoagulants⁶⁵.

VIII. Capacités intellectuelles et devenir

Au delà des difficultés motrices et des événements aigus, tous ont présenté des difficultés d'apprentissage nécessitant une approche pédagogique spécifique. Dans cette cohorte, seuls 4/17 patients ont pu bénéficier d'un parcours scolaire proche de la filière générale (23%), mais aucun n'a suivi une scolarité normale. Aucun n'a pu accéder à une autonomie lui permettant de s'assumer personnellement.

Seule l'étude de Stibler et al. évoque le devenir professionnel des patients adultes : tous les patients ont été scolarisés en milieu spécialisé et un peu moins de la moitié ont accédé à un emploi protégé. L'autonomie et l'indépendance en tant que telles ne sont pas évoquées.

Cependant, Barone et al. ont étudié les capacités cognitives et neuropsychologiques de 4 patients adultes porteurs d'un PMM2-CDG et retrouvent en premier lieu une stabilité des acquisitions⁴³. Les difficultés cognitives de ces patients prédominent dans les domaines visuo-spatial et visuo-perceptif. Ces difficultés sont aussi retrouvées chez les patients de notre cohorte. Il existe également des troubles de coordination œil-main et des difficultés en mémoire verbale. Les patients de notre

cohorte n'ont pas tous bénéficié d'une évaluation neuropsychologique (seuls les patients les plus jeunes ont eu une évaluation souvent dans le cadre scolaire), souvent de réalisation difficile et pointant majoritairement des difficultés langagières et des troubles de coordination en lien avec le syndrome cérébelleux. Barone et al. évoquent le rôle du cervelet et du tronc cérébral dans l'apprentissage des fonctions cognitives non-motrices. Cependant, l'existence d'une atrophie intéressant parfois les structures sustentorielles, ainsi que le rôle des glycoprotéines dans les mécanismes d'adhésion et de transport laisse penser que le handicap intellectuel procède également d'une altération globale du fonctionnement cérébral (synaptogénèse, transport énergétique, etc.)

De plus, les troubles moteurs cérébelleux gênent les acquisitions fines comme l'écriture et la parole, et lorsqu'ils sont associés à la déficience intellectuelle, ils rendent les apprentissages scolaires d'autant plus difficiles. Ils majorent la situation de handicap. En effet, la limitation des compétences mentales compromet l'adaptation et la compensation des autres déficiences comparativement à un sujet intellectuellement normal. C'est aussi un facteur de manque d'initiative et d'insuffisance de stimulation. Par ailleurs, les capacités intellectuelles d'un enfant présentant des problèmes moteurs sont souvent sous-évaluées et sous-stimulées par les différents professionnels. La déficience mentale est donc un élément majeur de la limitation de l'autonomie.

IX. Prise en charge, surveillance et prévention

La prise en charge à proposer au patient et à sa famille doit se faire de manière coordonnée annuellement dans un service adapté, en lien avec le médecin traitant. Différents médecins spécialistes et professionnels de santé doivent être impliqués dans une prise en charge pluridisciplinaire, systématique ou à la demande selon les besoins du patient.

En premier lieu, le suivi orthopédique doit être attentif dès l'enfance, poursuivi pendant l'adolescence et à l'âge adulte. Il est primordial pour prévenir les complications squelettiques en lien avec les déformations mécaniques. Une déformation scoliootique

sévère doit pouvoir bénéficier d'une prise en charge fonctionnelle et chirurgicale, pour préserver l'autonomie de locomotion et prévenir au maximum les complications d'un syndrome ventilatoire restrictif.

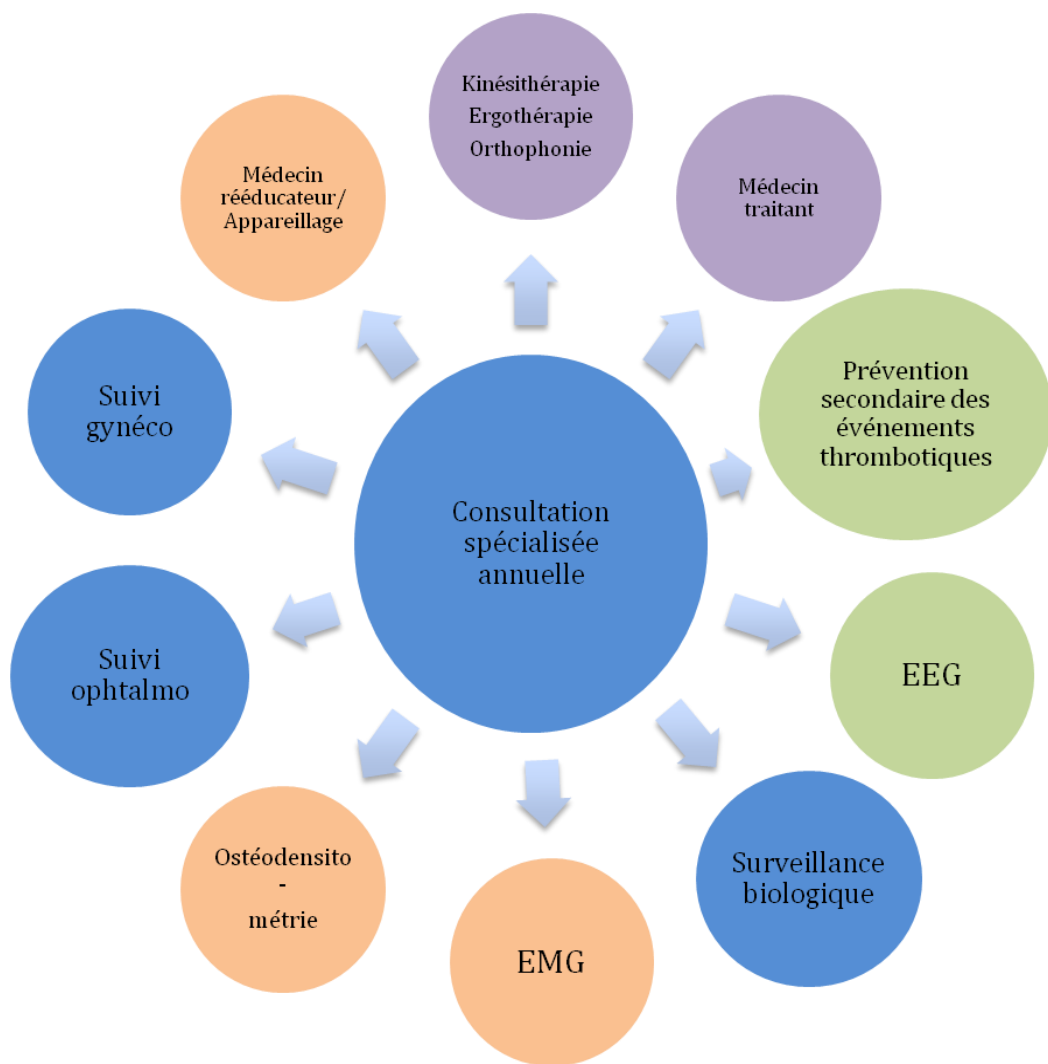
En second lieu, il conviendrait d'apporter une attention toute particulière au maintien d'un suivi en kinésithérapie sur le long terme et à une stimulation physique suffisante chez ces patients parfois peu enclins à être actifs. Le suivi en milieu spécialisé permet souvent de rappeler l'importance d'un entretien articulaire et musculaire au long cours, alors même que le bénéfice fonctionnel est parfois peu ressenti au quotidien.

Enfin, l'impact psychologique des événements de la vie est loin d'être négligeable chez les patients PMM2-CDG et le suivi médical doit veiller à prévenir ces situations de glissement.

En complément, il convient de proposer dans le suivi spécialisé une évaluation ostéodensitométrique lorsqu'elle est possible. La mise en place d'une supplémentation vitamino-calcique systématique pourrait être proposée. De plus, lorsque l'ostéoporose est confirmée, un traitement par bisphosphonate peut paraître d'autant plus justifié qu'ils minimisent l'effet des ostéoclastes.

En ce qui concerne le suivi gynécologique, il conviendrait de le débiter assez tôt à l'adolescence (avant 15 ans), afin de pouvoir proposer un traitement hormonal substitutif et permettre le développement de la croissance et de la masse osseuse, ainsi que des caractères sexuels secondaires.

Un regard attentif doit être porté sur la prévention du risque thrombotique. Chez les patients ayant déjà présenté un épisode « stroke-like », la question d'un traitement préventif par antiagrégant plaquettaire reste à ce jour débattue. Les patients, en revanche, qui ont présenté plus d'un épisode de thrombose veineuse sont généralement placés sous anticoagulant au long cours, s'inspirant du consensus actuel sur les événements thrombotiques à répétition. La prévention par la mobilisation et le port d'une contention veineuse doit rester à l'esprit des professionnels de santé intervenant au quotidien (médecin traitant, kinésithérapeute), notamment en cas de facteur de vulnérabilité (immobilisation forcée, hospitalisation, voyage...).



● Régulier, pluri-annuel

● Suivi annuel si précédent

● Suivi annuel

● A faire au moins une fois et à renouveler en fonction du contexte clinique

Conclusion

L'ensemble des résultats présentés dans ce travail apporte un éclairage nouveau sur le développement et le devenir des personnes adultes porteuses d'un PMM2-CDG.

Après l'enfance pendant laquelle cette maladie est associée à une forte mortalité, il s'avère que les patients atteignant l'âge adulte sont ceux qui présentent un phénotype neurologique au premier plan. Ces personnes présentent un handicap complexe associant des difficultés motrices et un retard intellectuel variable, compliqués d'une atteinte ophtalmologique, osseuse et biologique. Si certains symptômes demeurent stables, la neuropathie et les déformations squelettiques témoignent du caractère évolutif de cette pathologie. La spécificité des symptômes et la situation de handicap rendent nécessaires la mise en place d'un suivi spécialisé pérenne.

Ce syndrome davantage connu des pédiatres nécessite la mise en place d'une réflexion pour une meilleure organisation de la transition entre l'enfance et l'âge adulte. La précocité du diagnostic, notamment dans les formes phénotypiques neurologiques devrait permettre cette amélioration et contribuer à une meilleure autonomie ainsi qu'à la réduction du surhandicap, notamment par la prévention des déformations squelettiques. Le suivi spécialisé doit également permettre la coordination des interventions des différents médecins et professionnels de santé en lien avec le patient. Il convient qu'un suivi en orthopédie, en ophtalmologie, en médecine physique et réadaptation, en endocrinologie/gynécologie soit sollicité et entretenu si nécessaire.

Une attention particulière devra aussi être portée sur l'accompagnement global de la personne notamment lors de son insertion sociale et concernant son lieu de vie avant que les circonstances de la vie ne l'imposent brutalement. La réflexion actuelle concernant l'organisation de la prise en charge des handicaps rares apportera des éléments d'amélioration dans l'accompagnement et la prévention.

Bibliographie

1. Jaeken, J. Congenital disorders of glycosylation (CDG): it's (nearly) all in it! *J. Inherit. Metab. Dis.* **34**, 853–858 (2011).
2. Jaeken, J. *et al.* Familial psychomotor retardation with markedly fluctuating serum prolactin, FSH and GH levels, partial TBG-deficiency, increased serum arylsulphatase A and increased CSF protein: a new syndrome?: 90. *Pediatr. Res.* **14**, 179–179 (1980).
3. Jaeken, J. *et al.* Sialic acid-deficient serum and cerebrospinal fluid transferrin in a newly recognized genetic syndrome. *Clin. Chim. Acta Int. J. Clin. Chem.* **144**, 245–247 (1984).
4. Panneerselvam, K., Etchison, J. R., Skovby, F. & Freeze, H. H. Abnormal metabolism of mannose in families with carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type 1. *Biochem. Mol. Med.* **61**, 161–167 (1997).
5. Van Schaftingen, E. & Jaeken, J. Phosphomannomutase deficiency is a cause of carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type I. *FEBS Lett.* **377**, 318–320 (1995).
6. Matthijs, G. *et al.* Mutations in PMM2, a phosphomannomutase gene on chromosome 16p13, in carbohydrate-deficient glycoprotein type I syndrome (Jaeken syndrome). *Nat. Genet.* **16**, 88–92 (1997).
7. Morava, E. & Lefeber, D. CDG – an update. *J. Inherit. Metab. Dis.* **34**, 847–848 (2011).
8. Seta, N., Barnier, A., Hochedez, F., Besnard, M. A. & Durand, G. Diagnostic value of Western blotting in carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome. *Clin. Chim. Acta Int. J. Clin. Chem.* **254**, 131–140 (1996).
9. Matthijs, G. *et al.* PMM (PMM1), the human homologue of SEC53 or yeast phosphomannomutase, is localized on chromosome 22q13. *Genomics* **40**, 41–47 (1997).
10. Quelhas, D., Quental, R., Vilarinho, L., Amorim, A. & Azevedo, L. Congenital disorder of glycosylation type Ia: searching for the origin of common mutations in PMM2. *Ann. Hum. Genet.* **71**, 348–353 (2007).

11. Schollen, E., Kjaergaard, S., Legius, E., Schwartz, M. & Matthijs, G. Lack of Hardy-Weinberg equilibrium for the most prevalent PMM2 mutation in CDG-Ia (congenital disorders of glycosylation type Ia). *Eur. J. Hum. Genet. EJHG* **8**, 367–371 (2000).
12. Le Bizec, C. *et al.* A new insight into PMM2 mutations in the French population. *Hum. Mutat.* **25**, 504–505 (2005).
13. Erlandson, A. *et al.* Scandinavian CDG-Ia patients: genotype/phenotype correlation and geographic origin of founder mutations. *Hum. Genet.* **108**, 359–367 (2001).
14. Bjursell, C. *et al.* PMM2 mutation spectrum, including 10 novel mutations, in a large CDG type 1A family material with a focus on Scandinavian families. *Hum. Mutat.* **16**, 395–400 (2000).
15. Vuillaumier-Barrot, S. [Molecular diagnosis of congenital disorders of glycosylation]. *Ann. Biol. Clin. (Paris)* **63**, 135–143 (2005).
16. Vuillaumier-Barro..., S. *et al.* Identification of four novel PMM2 mutations in congenital disorders of glycosylation (CDG) Ia French patients. *J. Med. Genet.* **37**, 579–580 (2000).
17. Casado, M. *et al.* Mild clinical and biochemical phenotype in two patients with PMM2-CDG (congenital disorder of glycosylation Ia). *Cerebellum Lond. Engl.* **11**, 557–563 (2012).
18. Coman, D., Klingberg, S., Morris, D., McGill, J. & Mercer, H. Congenital disorder of glycosylation type Ia in a 6-year-old girl with a mild intellectual phenotype: two novel PMM2 mutations. *J. Inherit. Metab. Dis.* **28**, 1189–1190 (2005).
19. Coman, D. *et al.* Congenital disorder of glycosylation type 1a: three siblings with a mild neurological phenotype. *J. Clin. Neurosci. Off. J. Neurosurg. Soc. Australas.* **14**, 668–672 (2007).
20. De Lonlay, P. *et al.* A broad spectrum of clinical presentations in congenital disorders of glycosylation I: a series of 26 cases. *J. Med. Genet.* **38**, 14–19 (2001).
21. Wurm, D. *et al.* Early fatal course in siblings with CDG-Ia (caused by two novel mutations in the PMM2 gene): clinical, molecular and autopsy findings. *Eur. J. Pediatr.* **166**, 377–378 (2007).
22. Léticée, N. *et al.* Should PMM2-deficiency (CDG Ia) be searched in every case of unexplained hydrops fetalis? *Mol. Genet. Metab.* **101**, 253–257 (2010).
23. Van de Kamp, J. M. *et al.* Congenital disorder of glycosylation type Ia presenting with hydrops fetalis. *J. Med. Genet.* **44**, 277–280 (2007).

24. Jaeken, J., Stibler, H. & Hagberg, B. The carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome. A new inherited multisystemic disease with severe nervous system involvement. *Acta Paediatr. Scand. Suppl.* **375**, 1–71 (1991).
25. Romano, S. *et al.* Conotruncal heart defects in three patients with congenital disorder of glycosylation type Ia (CDG Ia). *J. Med. Genet.* **46**, 287–288 (2009).
26. Rudaks, L. I. *et al.* Hypertrophic cardiomyopathy with cardiac rupture and tamponade caused by congenital disorder of glycosylation type Ia. *Pediatr. Cardiol.* **33**, 827–830 (2012).
27. Marquardt, T. *et al.* Severe transient myocardial ischaemia caused by hypertrophic cardiomyopathy in a patient with congenital disorder of glycosylation type Ia. *Eur. J. Pediatr.* **161**, 524–527 (2002).
28. Truin, G. *et al.* Pericardial and abdominal fluid accumulation in congenital disorder of glycosylation type Ia. *Mol. Genet. Metab.* **94**, 481–484 (2008).
29. Edwards, M. *et al.* Prenatal diagnosis of congenital disorder of glycosylation type Ia (CDG-Ia) by cordocentesis and transferrin isoelectric focussing of serum of a 27-week fetus with non-immune hydrops. *Prenat. Diagn.* **26**, 985–988 (2006).
30. Hertz-Pannier, L. *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.* **36**, 108–114 (2006).
31. Pérez-Dueñas, B. *et al.* Long-term evolution of eight Spanish patients with CDG type Ia: typical and atypical manifestations. *Eur. J. Paediatr. Neurol. EJPN Off. J. Eur. Paediatr. Neurol. Soc.* **13**, 444–451 (2009).
32. Blank, C. *et al.* Recurrent infections and immunological dysfunction in congenital disorder of glycosylation Ia (CDG Ia). *J. Inherit. Metab. Dis.* **29**, 592 (2006).
33. Arnoux, J. B. *et al.* Risk assessment of acute vascular events in congenital disorder of glycosylation type Ia. *Mol. Genet. Metab.* **93**, 444–449 (2008).
34. Kjaergaard, S., Müller, J. & Skovby, F. Prepubertal growth in congenital disorder of glycosylation type Ia (CDG-Ia). *Arch. Dis. Child.* **87**, 324–327 (2002).
35. Kjaergaard, S., Schwartz, M. & Skovby, F. Congenital disorder of glycosylation type Ia (CDG-Ia): phenotypic spectrum of the R141H/F119L genotype. *Arch. Dis. Child.* **85**, 236–239 (2001).
36. Miossec-Chauvet, E. *et al.* Neurological presentation in pediatric patients with congenital disorders of glycosylation type Ia. *Neuropediatrics* **34**, 1–6 (2003).

37. Aronica, E. *et al.* Congenital disorder of glycosylation type Ia: a clinicopathological report of a newborn infant with cerebellar pathology. *Acta Neuropathol. (Berl.)* **109**, 433–442 (2005).
38. Krasnewich, D., O'Brien, K. & Sparks, S. Clinical features in adults with congenital disorders of glycosylation type Ia (CDG-Ia). *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* **145C**, 302–306 (2007).
39. Vermeer, S. *et al.* Cerebellar ataxia and congenital disorder of glycosylation Ia (CDG-Ia) with normal routine CDG screening. *J. Neurol.* **254**, 1356–1358 (2007).
40. Briones, P. *et al.* Congenital disorders of glycosylation (CDG) may be underdiagnosed when mimicking mitochondrial disease. *Eur. J. Paediatr. Neurol. EJPN Off. J. Eur. Paediatr. Neurol. Soc.* **5**, 127–131 (2001).
41. Ishikawa, N., Tajima, G., Ono, H. & Kobayashi, M. Different neuroradiological findings during two stroke-like episodes in a patient with a congenital disorder of glycosylation type Ia. *Brain Dev.* **31**, 240–243 (2009).
42. Jaeken, J., Hagberg, B. & Stromme, P. Clinical presentation and natural course of the CDGS. *Acta Paediatr Scand* 6–13 (1991).
43. Barone, R., Pavone, L., Fiumara, A., Bianchini, R. & Jaeken, J. Developmental patterns and neuropsychological assessment in patients with carbohydrate-deficient glycoconjugate syndrome type IA (phosphomannomutase deficiency). *Brain Dev.* **21**, 260–263 (1999).
44. Feraco, P. *et al.* The shrunken, bright cerebellum: a characteristic MRI finding in congenital disorders of glycosylation type 1a. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* **33**, 2062–2067 (2012).
45. Akaboshi, S., Ohno, K. & Takeshita, K. Neuroradiological findings in the carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome. *Neuroradiology* **37**, 491–495 (1995).
46. Morava, E. *et al.* Ophthalmological abnormalities in children with congenital disorders of glycosylation type I. *Br. J. Ophthalmol.* **93**, 350–354 (2009).
47. Jensen, H., Kjaergaard, S., Klie, F. & Moller, H. U. Ophthalmic manifestations of congenital disorder of glycosylation type 1a. *Ophthalmic Genet.* **24**, 81–88 (2003).
48. Andréasson, S., Stibler, H. & Ehinger, B. Serum transferrin in patients with retinitis pigmentosa. *Acta Ophthalmol (Copenh).* **70**, 525–7 (1992).
49. Mohamed, M. *et al.* Thyroid function in PMM2-CDG: Diagnostic approach and proposed management. *Mol. Genet. Metab.* **105**, 681–683 (2012).

50. De Zegher, F. & Jaeken, J. Endocrinology of the carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type 1 from birth through adolescence. *Pediatr. Res.* **37**, 395–401 (1995).
51. Vuillaumier-Barrot, S. *et al.* Expanding the Spectrum of PMM2-CDG Phenotype. *JIMD Rep* **5**, 123–125 (2011).
52. Van de Kamp, J. M. *et al.* Congenital disorder of glycosylation type Ia presenting with hydrops fetalis. *J. Med. Genet.* **44**, 277–280 (2007).
53. Fombonne E, Achard S, Tuffreau R. L'évaluation du comportement adaptatif : l'échelle de Vineland', Handicaps et inadaptations. p.79–90 (1995).
54. Westphal, V. *et al.* Functional significance of PMM2 mutations in mildly affected patients with congenital disorders of glycosylation Ia. *Genet. Med. Off. J. Am. Coll. Med. Genet.* **3**, 393–398 (2001).
55. Briones, P. *et al.* Biochemical and molecular studies in 26 Spanish patients with congenital disorder of glycosylation type Ia. *J. Inherit. Metab. Dis.* **25**, 635–646 (2002).
56. Stibler, H., Blennow, G., Kristiansson, B., Lindehammer, H. & Hagberg, B. Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome: clinical expression in adults with a new metabolic disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **57**, 552–556 (1994).
57. Unapei. *Pour une santé accessible AUX PERSONNES HANDICAPÉES MENTALES.* (2013).
58. Stibler, H., Blennow, G., Kristiansson, B., Lindehammer, H. & Hagberg, B. Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome: clinical expression in adults with a new metabolic disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **57**, 552–556 (1994).
59. Stibler, H. & Jaeken, J. Carbohydrate deficient serum transferrin in a new systemic hereditary syndrome. *Arch. Dis. Child.* **65**, 107–111 (1990).
60. Casteels, I., Spileers, W., Leys, A., Lagae, L. & Jaeken, J. Evolution of ophthalmic and electrophysiological findings in identical twin sisters with the carbohydrate deficient glycoprotein syndrome type 1 over a period of 14 years. *Br. J. Ophthalmol.* **80**, 900–902 (1996).
61. Coman, D., Irving, M., Kannu, P., Jaeken, J. & Savarirayan, R. The skeletal manifestations of the congenital disorders of glycosylation. *Clin. Genet.* **73**, 507–515 (2008).
62. Jaeken, J., Matthijs, G., Barone, R. & Carchon, H. Carbohydrate deficient glycoprotein (CDG) syndrome type I. *J. Med. Genet.* **34**, 73–76 (1997).

63. Barone, R. *et al.* Borderline mental development in a congenital disorder of glycosylation (CDG) type Ia patient with multisystemic involvement (intermediate phenotype). *J. Inherit. Metab. Dis.* **30**, 107 (2007).
64. Grünewald, S., Schollen, E., Van Schaftingen, E., Jaeken, J. & Matthijs, G. High residual activity of PMM2 in patients' fibroblasts: possible pitfall in the diagnosis of CDG-Ia (phosphomannomutase deficiency). *Am. J. Hum. Genet.* **68**, 347–354 (2001).
65. Linssen, M., Mohamed, M., Wevers, R. A., Lefeber, D. J. & Morava, E. Thrombotic complications in patients with PMM2-CDG. *Mol. Genet. Metab.* **109**, 107–111 (2013).

ANNEXES

Fiche de recueil initiale envoyée aux cliniciens, pages 1 et 2/2.

Fiche CDG Ia : données cliniques, morphologiques et biologiques.

Nom, Prénom :

Sexe :

Age :

Origine ethnique :

Consanguinité parentale :

oui non si oui, degré :

Anamnèse	
Âge aux premiers symptômes	
Âge au diagnostic	
âge à la marche (avec support)	
âge à la marche (sans support)	
perte de la marche	<input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui
QI	<input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> mots
Langage	<input type="checkbox"/> phrases <input type="checkbox"/> bon
Âge au premier mot	
Lecture	<input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui
Écriture	<input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui
Scolarité	
Travail	<input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> ESAT <input type="checkbox"/> milieu ordinaire
	<input type="checkbox"/> seul <input type="checkbox"/> foyer de vie <input type="checkbox"/> domicile parental <input type="checkbox"/> institution (MAS, foyer occupationnel <input type="checkbox"/> Autre:
Mode de vie	

puberté	
Caractères sexuels secondaires	<input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui
Filles : cycle menstruel	<input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui
Garçons : anomalies testiculaires	<input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui :

Phénomènes clastiques	
Crises épileptiques	<input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui
Traitement	<input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui
Episodes stroke-like	<input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui : jusqu'à l'âge de :

Signes extra neurologiques (actuels et passés)	
difficulté d'alimentation (âge)	<input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui: âge=
alimentation par voie entérale	<input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui: durée=
vomissements	<input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui
diarrhées	<input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui
Examen ophtalmologique	<input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> rétinite pigmentaire
Examen oculomoteur	<input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> strabisme <input type="checkbox"/> ophtalmoplégie
ORL, audition	
Hépatomégalie	<input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui
Troubles de la coagulation	<input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui:
Episode thromboembolique	<input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui:
Anomalies squelettiques	<input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui:
Déformation thoracique	<input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> peu importante <input type="checkbox"/> modérée <input type="checkbox"/> sévère
Malformation cardiaque	<input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui:
Lipodystrophie	<input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui
Hypothyroïdie	

Nom, Prénom :

Examen clinique actuel (>2010)/ à partir de 15 ans		Age :
Poids :	Taille :	Périmètre crânien :
Hypotonie	<input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui	
Déplacement	<input type="checkbox"/> sans aide <input type="checkbox"/> canne <input type="checkbox"/> déambulateur <input type="checkbox"/> fauteuil	
Syndrome cérébelleux	Depuis l'âge de : <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> doigt-nez <input type="checkbox"/> talon-genou <input type="checkbox"/> dysarthrie	
Troubles oculomoteurs	<input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> poursuite saccadique <input type="checkbox"/> nystagmus <input type="checkbox"/> saccades lentes <input type="checkbox"/> ophtalmoplégie verticale/horizontale	
Réflexes ostéo-tendineux	<input type="checkbox"/> normaux <input type="checkbox"/> vifs <input type="checkbox"/> diminués <input type="checkbox"/> abolis	
Pallesthésie	<input type="checkbox"/> normale <input type="checkbox"/> diminuée <input type="checkbox"/> abolie	
Amyotrophie	<input type="checkbox"/> membres inf <input type="checkbox"/> membres sup <input type="checkbox"/> tronc	
Déficit moteur	<input type="checkbox"/> membres inf <input type="checkbox"/> membres sup	
Signes extrapyramidaux	<input type="checkbox"/> tremblement: préciser: <input type="checkbox"/> rigidité <input type="checkbox"/> a/bradykinésie	
Troubles sphinctériens	<input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> incontinence <input type="checkbox"/> impériosités <input type="checkbox"/> dysurie <input type="checkbox"/> incontinence anale	
Troubles de la déglutition	<input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui	
Problèmes de peau	<input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui	
Comportement	<input type="checkbox"/> agitation <input type="checkbox"/> stéréotypies <input type="checkbox"/> agressivité <input type="checkbox"/> jovialité	

Examens paracliniques	
IRM (TDM)cérébrale	
Echographie cardiaque	
EMG	
EEG	
Autre	

Biologie	
phosphomannomutase	
Dphosphomannose isomérase	
Mutation(s) retrouvée(s)	
plaquettes	
Créatinine	
Albumine	
ASAT	ALAT
GGT	LDH
TQ	TCA
Protéine C	Protéine S
Facteur IX	Facteur XI
Antithrombine III	
α1-antitrypsine	
Dosage pondéral Ig	
TSH	
Thyroxin Binding Globulin	

Remarques, éléments supplémentaires :

VU

NANCY, le 26 juillet 2013
Le Président de Thèse

NANCY, le 26 juillet 2013
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur H. VESPIGNANI

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/6529

NANCY, le 30/08/2013

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Professeur P. MUTZENHARDT

RESUME DE LA THESE

Le CDG syndrome (« Congenital Disorder of Glycosylation ») Ia, ou PMM2-CDG est une affection autosomique récessive affectant le métabolisme des glycoprotéines, due à une déficience en phosphomannomutase. Cette maladie rare est bien décrite chez l'enfant, où elle s'exprime sous la forme d'une atteinte multi-systémique sévère débutant le plus souvent en période néonatale, ou sous la forme d'un retard psychomoteur associé à un syndrome cérébelleux. L'évolution de ces formes modérées est mal connue à l'âge adulte.

L'objectif de ce travail est de préciser le phénotype et les relations génotype-phénotype d'une cohorte nationale de patients atteints de PMM2-CDG âgés de plus de 15 ans. Parmi les 50 cas répertoriés par le seul laboratoire français réalisant ce diagnostic, 29 patients âgés de 15 à 49 ans ont pu être inclus dans cette analyse rétrospective.

Tous les patients sauf un ont présenté les premiers symptômes (hypotonie, strabisme et retard des acquisitions) avant la fin de la première année. L'ataxie cérébelleuse est constante et 25/29 patients ont acquis la marche (autonome ou avec aide). 3 patients l'ont perdu au cours de l'évolution. Au moins 9/29 patients présentent des signes évolutifs de neuropathie des membres inférieurs. Aucun patient n'a présenté d'épisode « stroke-like » à l'âge adulte mais près d'un quart des patients a présenté une ou plusieurs thromboses veineuses dans l'enfance et à l'âge adulte. 70% ont une scoliose, qui, combinée à une ostéoporose précoce, majorent les troubles moteurs et entraînent une atteinte ventilatoire. Aucun patient n'a été scolarisé en filière générale et la moitié des patients a un travail en milieu protégé. Le suivi médical a été interrompu chez 60% des patients, souvent lors de la transition du milieu pédiatrique au milieu adulte. Devant l'évolutivité de certains symptômes à l'âge adulte, associée aux problématiques propres aux handicaps moteur et intellectuel, le maintien d'un suivi en milieu spécialisé doit être une priorité.

TITRE EN ANGLAIS

PMM2-CONGENITAL DISORDER OF GLYCOSYLATION (PMM2-CDG): ADULT CLINICAL EVOLUTION AND FOLLOW-UP.

National study of 29 PMM2-CDG adult patients 15 years old at least in 2012: clinical evolution, future and medical follow-up.

THESE: MEDECINE SPECIALISEE-NEUROLOGIE-ANNEE 2013

MOTS CLEFS

PMM2-CDG

Congenital Disorder of Glycosylation

Ataxia

INTITULE ET ADRESSE :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex