

## Une mutation récurrente hétérozygote c.1267C>T p.Arg423\* sur le gène SLC37A4 est responsable d'un nouveau CDG de type 2 de transmission dominante associé à une déficience multiple des facteurs de la coagulation.

Vuillaumier-Barrot S <sup>1,2</sup>, Harroche A <sup>3</sup>, Pascreau T <sup>3</sup>, Borgel D <sup>3</sup>, Dupré T <sup>1,2</sup>, Huguenin Y <sup>4</sup>, Cholet S <sup>5</sup>, Fenaille F <sup>5</sup>, Seta N <sup>1,6</sup>, Bruneel A <sup>1,7</sup>.

<sup>1</sup>AP-HP, Hôpital Bichat-Claude Bernard, Biochimie Métabolique et Cellulaire, Paris France

<sup>2</sup>INSERM U1149, Paris France

<sup>3</sup>AP-HP, Hôpital Necker-Enfants Malades, Service d'Hématologie Clinique, Paris, France

<sup>4</sup>CHU de Bordeaux, Département de Pédiatrie, Paris, France

<sup>5</sup>CEA, UMR 0496, Laboratoire d'Etude du Métabolisme des Médicaments, MétaboHUB-Paris, Université Paris Saclay, Gif-sur-Yvette cedex, France

<sup>6</sup>Université Paris Descartes, Paris, France

<sup>7</sup>UMR INSERM 1193, Faculté de Pharmacie, Université Paris-Sud, Paris, France.

### INTRODUCTION:

Les *Congenital Disorders of Glycosylation* (CDG) sont des maladies de la glycosylation à transmission essentiellement autosomique récessive avec plus de 130 gènes décrits. Un exome a été réalisé chez 4 patients issus de 2 familles non apparentées présentant un profil de CDG de type 2 (Fig. 1) associé à l'accumulation d'une structure glycanique anormale (m/z = 1579 ; Fig. 2). Les 4 patients avaient tous une déficience multiple de facteurs de la coagulation dont facteurs II, V, VII, X, IX, XI, protéine C, protéine S et antithrombine : un cas adulte sporadique pour la famille F1, et la mère et ses 2 enfants pour F2. En dehors du déficit en facteurs, sans conséquence clinique notable, la patiente F1 présentait une maladie de Gilbert et les enfants de la famille F2, pour le garçon une malformation cardiaque et une hyperlaxité ligamentaire et pour la fille, une fente palatine à l'origine d'un bilan d'hémostase préopératoire.

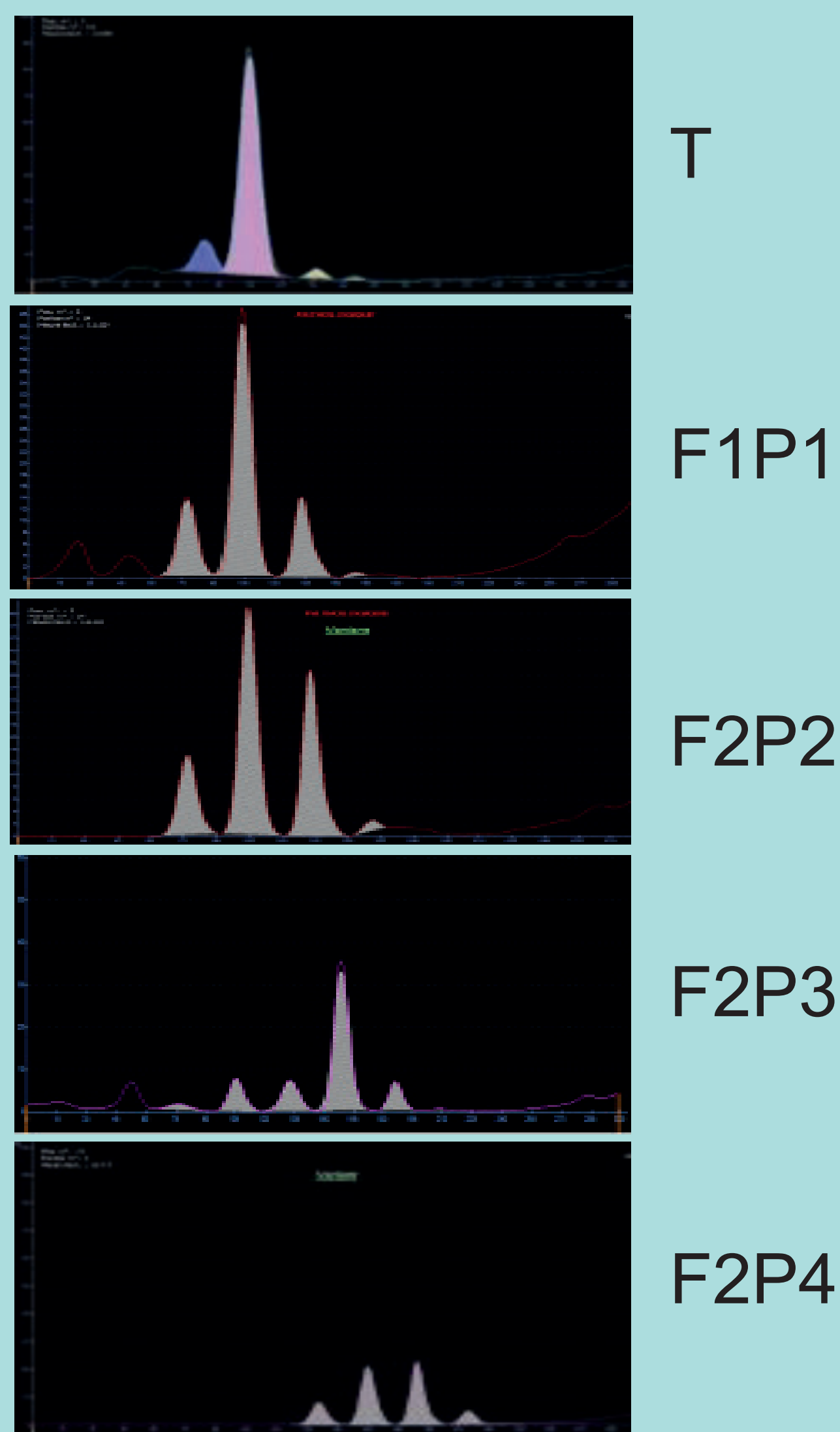
### MÉTHODES:

Dépistage anomalie de glycosylation de la transferrine (CDT sur Capillarys2, Sebia)

Profil MALDI-TOF des N-glycanes sériques (CEA Saclay)

Séquençage d'exome financé par la **Fondation maladies rares** sur la plateforme INTEGRAGEN (HiSeq4000, Illumina). Analyse avec ERIS et Polyweb.

Fig 1: Dépistage anomalie de la glycosylation de la transferrine.



Profils CDG de type 2 suggérant un défaut de maturation des N-glycanes.

### RÉSULTATS:

L'exome a mis en évidence chez tous la présence d'un même variant hétérozygote dans l'exon 11 du gène de transporteur du Glucose6P (G6P) SLC37A4: NM\_001164227.1 : c.1267C>T p.Arg423\* (Fig. 3). Ce variant n'est pas décrit dans les bases de données et a également été retrouvé ensuite chez un des 2 enfants de la famille F1 co-ségrégant avec le phénotype biologique ainsi que chez un patient d'une troisième famille hérité *de novo*, soit 6 patients au total.

Fig 3: le variant identifié entraîne la perte du signal d'adressage au RE.

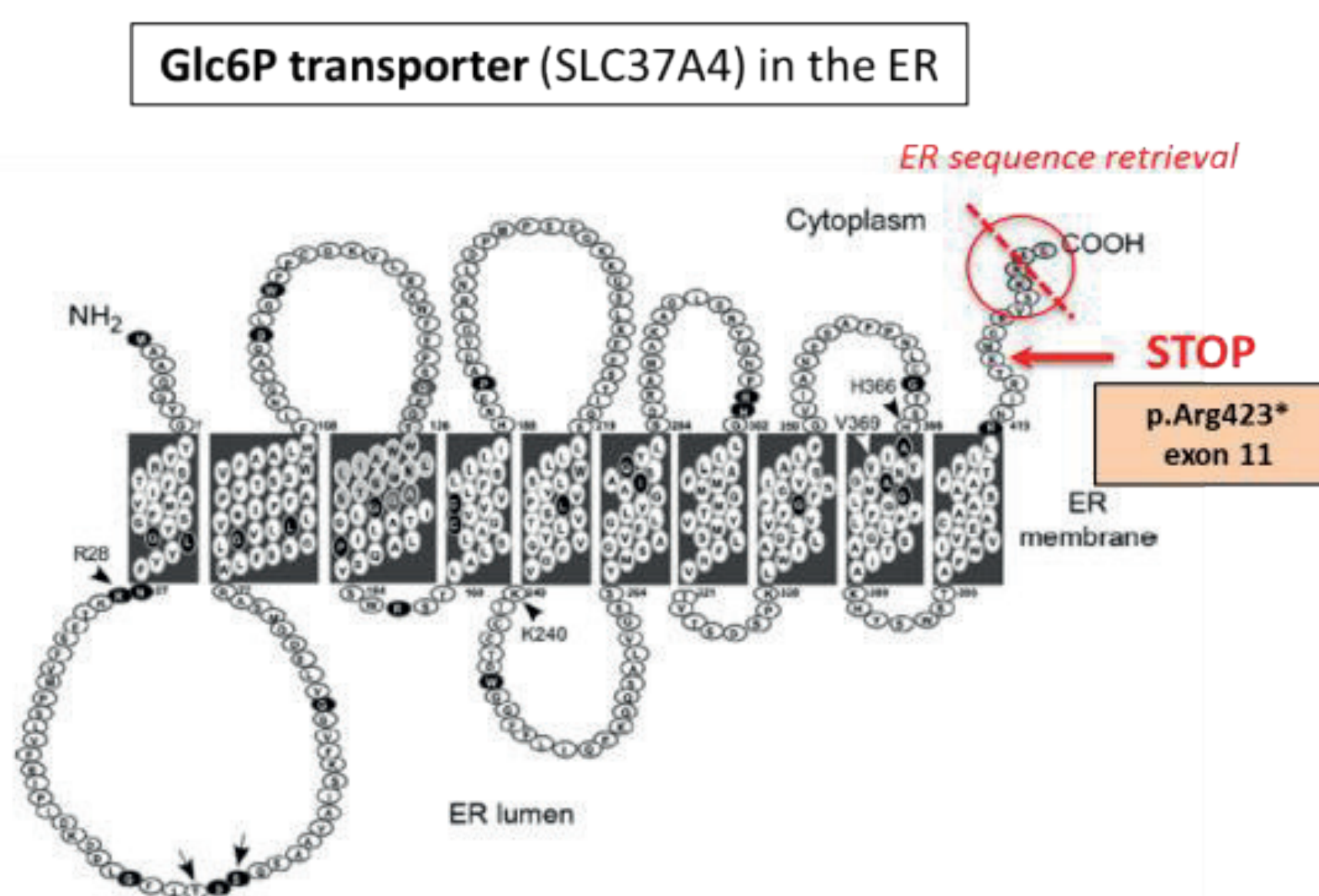
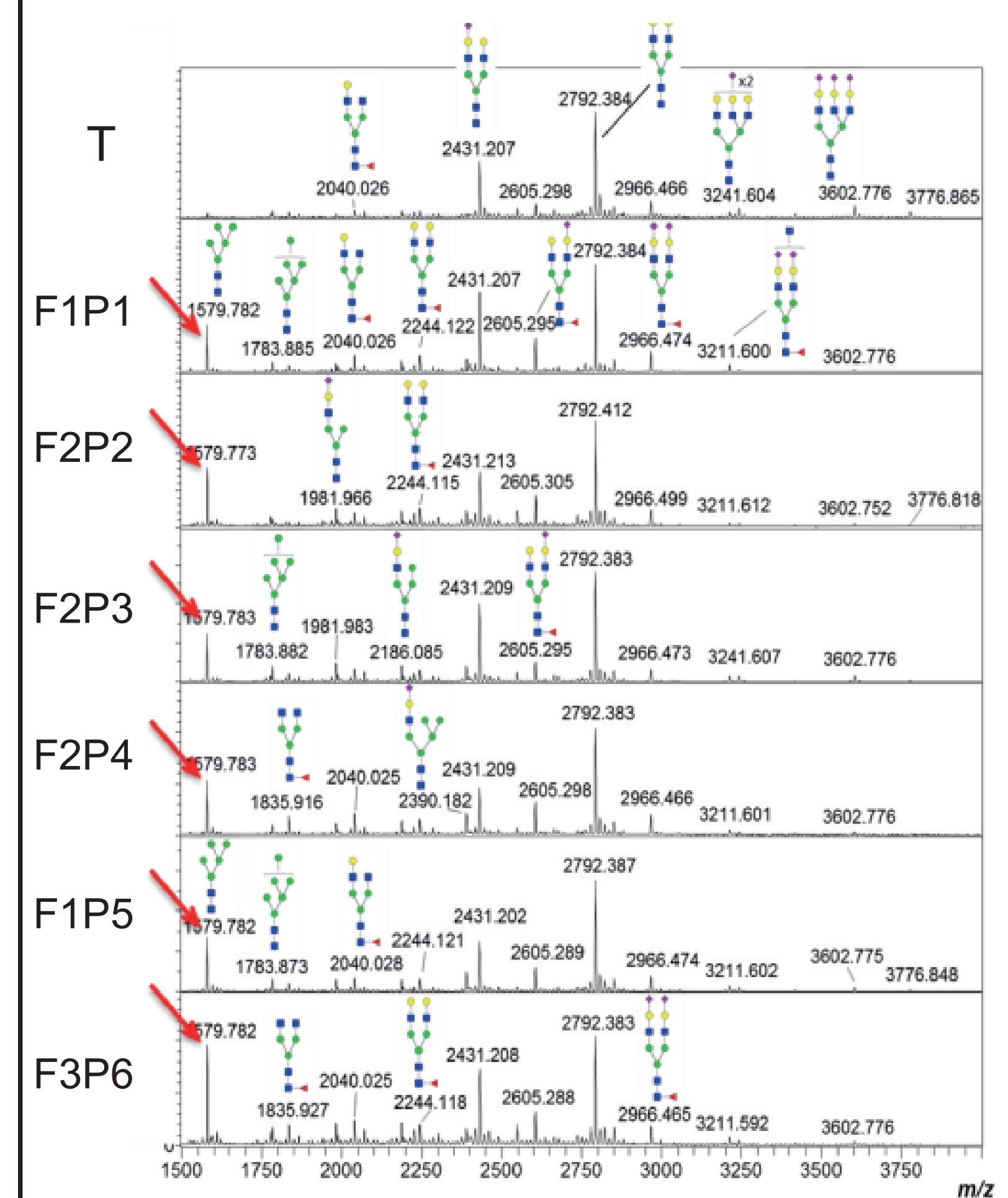


Fig 2: profil MALDI-TOF des N-glycanes sériques.



Accumulation d'une structure glycanique polymannosylée immature à m/z 1579 pour les 6 patients.

### CONCLUSION:

Le gène SLC37A4 est classiquement associé à une maladie autosomique récessive rare, une glycogénose Ib et Ic, caractérisée par une hépatomégalie, hypoglycémie et des infections récurrentes. Notre hypothèse est que ce variant, qui entraîne la perte du signal d'adressage au réticulum, fait que le transporteur n'est plus retenu dans le RE et se retrouve au niveau du Golgi y perturbant la glycosylation et/ou le fonctionnement des transporteurs de sucres activés. La confirmation de la causalité de ce variant demande la réalisation d'études fonctionnelles.