

CONGRÈS  
FRANÇAIS  
d'HÉMOSTASE

10-12  
MAI  
2023



Palais des Congrès

SAINT-MALO  
Le Grand Large



**SFTH**  
SOCIÉTÉ FRANÇAISE  
DE THROMBOSE  
ET D'HÉMOSTASE

## Quand le sucre manque : Les troubles d'hémostase dans les anomalies congénitales de la glycolysation

Delphine Borgel

Inserm U.1176, Le Kremlin-Bicêtre  
Hôpital Necker – Enfants malades, Paris

**HiTh**  
INSERM UMR 1176  
Hémostase  
Inflammation - Thrombose

 **Inserm**  
La science pour la santé  
From science to health

  
**Necker**  
ENFANTS MALADES  
HÔPITAL UNIVERSITAIRE

**université  
PARIS-SACLAY**  
FACULTÉ DE  
PHARMACIE

# Conflits d'intérêts

Pas de conflit d'intérêt en lien avec cette présentation

# Un profil de la coagulation inhabituel

## Patient 1

Garçon de **4 mois**

**Diarrhée sévère** et persistante

Avant une endoscopie digestive



**Exploration de l'hémostase**

	Normales	Patient 1
<b>FII</b>	<b>&gt;50%</b>	<b>55%</b>
<b>FV</b>	<b>&gt;60%</b>	<b>63%</b>
<b>FVII</b>	<b>&gt;50%</b>	<b>N</b>
<b>FX</b>	<b>&gt;70%</b>	<b>N</b>
<b>FVIII</b>	<b>&gt;60%</b>	<b>153%</b>
<b>FIX</b>	<b>&gt;40%</b>	<b>52%</b>
<b>FXI</b>	<b>&gt;50%</b>	<b>23%</b>

# Un profil de la coagulation inhabituel

	Contrôles	CIVD/IHC	Déf Vit K	Patient 1	CDG-Type I
FII	N	↓	↓	55%	N
FV	N	↓	N	63%	N
FVII	N	↓	↓	N	N
FX	N	↓	↓	N	N
FVIII	N	N	N	153%	N
FIX	N	↓	↓	52%	N or ↓
FXI	N	↓	N	23%	↓
Fibrinogène	N	↓	N	1.8 g/L	N
Antithrombin	N	↓	N	43%	↓
Protéine C	N	↓	↓	38%	↓
Protéine S	N	↓	↓	69%	N or ↓
Plaquettes	N	↓	N	436 G/L	N

 **CDG Syndrome**

**FXI/AT/PC**  
± FIX et/ou PS

## Processus de la Glycosylation et définition des CDG syndromes

### CDG - Type I

- Manifestations cliniques
- Impact sur la coagulation
- Surveillance de la Coagulation
- Traitements

### CDG - Type II

## Processus de la Glycosylation et définition des CDG syndromes

### CDG - Type I

- Manifestations cliniques
- Impact sur la coagulation
- Surveillance de la Coagulation
- Traitements

### CDG - Type II

# Processus de la Glycosylation

## Congenital Disorder of Glycosylation

→ **CDG Syndromes**

Maladie rare

Prévalence 1/500 000 (PMM2-CDG)

*Probablement sous-évaluée*

## Processus post-traductionnel

Addition enzymatique de chaînes glycanes

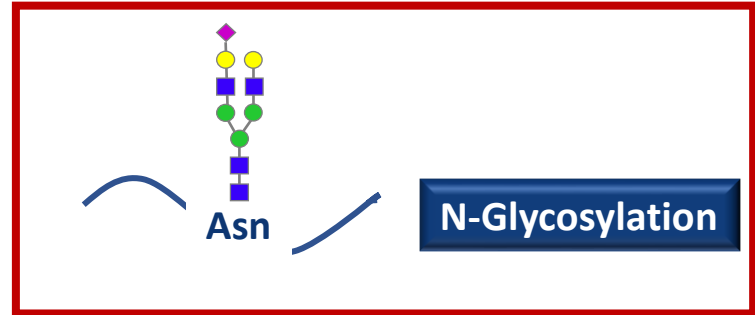
Plus de 50% des protéines sont glycosylées

Impliquées dans de nombreuses fonctions

Plusieurs centaines d'enzymes et de transporteurs impliqués

**> 150 différents types of CDG**

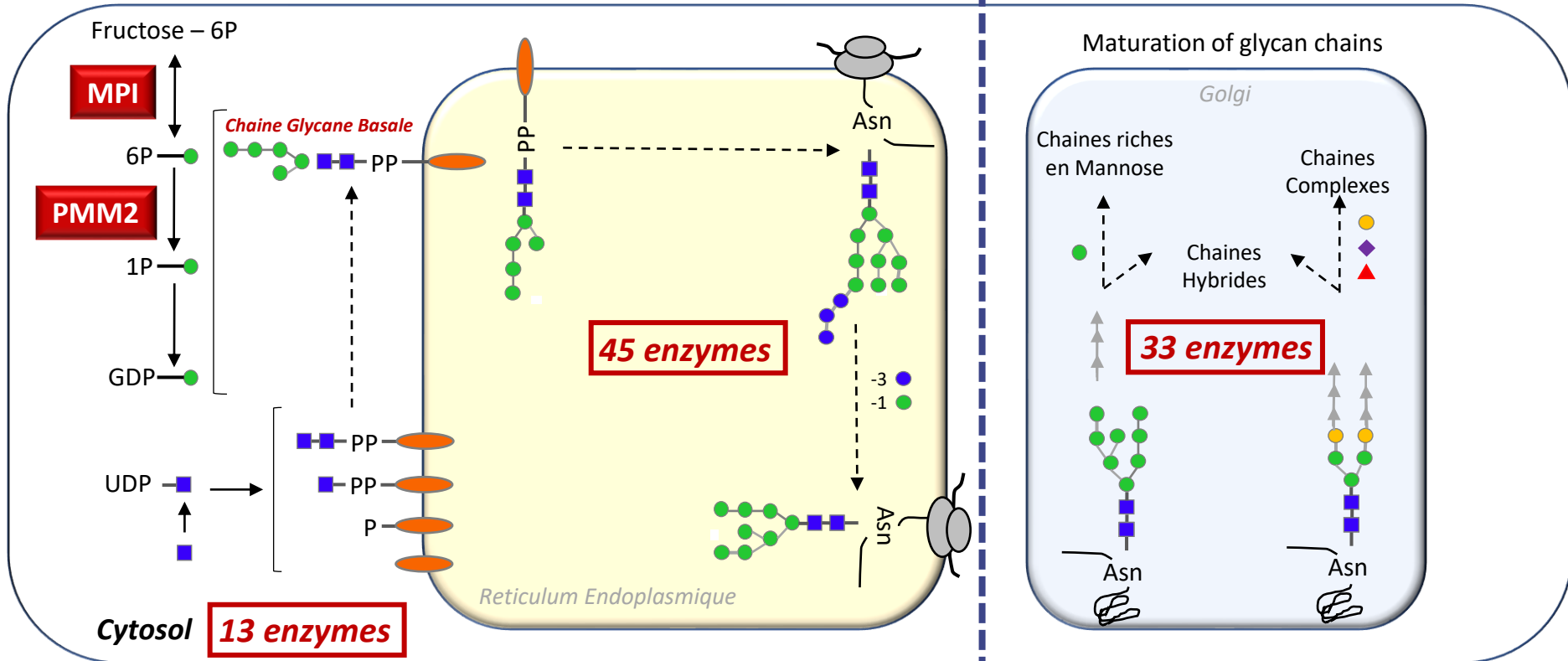
## Deux principaux types de Glycosylation



# Processus de la N-Glycosylation

## CDG- type I : Nombre de chaines N-Glycans (94%)

## CDG- type II : Composition N-Glycans (6%)





## Processus de la Glycosylation et définition des CDG syndromes

### **CDG - Type I**

- **Manifestations cliniques**
- Impact sur la coagulation
- Surveillance de la Coagulation
- Traitements

### CDG - Type II

## PMM2-CDG

### Maladie Multisystémique

*Phenotype clinique étendu*

**Cerveau:** Déficience Psychomotrice et intellectuelle  
Hypotonie, Ataxie, Hypoplasie cérébelleuse  
Episodes de “Stroke-like” ...

**Signes viscéraux:** Malformations cardiaques  
Manifestations GI ...

**Oculaire:** Strabisme convergent  
Rétinite Pigmentaire

### Dysmorphies:

Faciales  
Tétons inversés  
Accumulation symétrique de graisse...

**Autre:** **Tendance Thrombotique**



*Freeze et al, Lancet Neurol, 2012, 11:453*

*Schiff et al, BMJ 2018, 54:843*

*Cechova et al, J Inherit Metab Dis, 2020, 43:671*

*Péanne et al, Eur J Med Genet, 2018, 61:643*

## PMM2-CDG

### Maladie Multisystémique

Phénotype clinique étendu  
**Age moyen de diagnostic : 6 à 7 ans**

**Cerveau:** Déficience Psychomotrice et intellectuelle  
Hypotonie, Ataxie, Hypoplasie cérébelleuse  
Episodes de “Stroke-like” ....

**Oculaire:** Strabisme convergent  
Rétinite Pigmentaire

#### Dysmorphies:

Faciales  
Tétons inversés  
Accumulation symétrique de graisse...

**Autre:** **Tendance Thrombotique**

## MPI-CDG

**Foie:** Fibrose  
Hépatomégalie  
Hypertension portale...

**Intestin** : Diarrhée  
Entéropathie  
Vomissements

**Autres:** Hypoglycémie  
**Tendance Thrombotique**  
**Saignements GI**

*Schiff et al, BMJ 2018, 54:843*

*Cechova et al, J Inherit Metab Dis, 2020, 43:671*

*Péanne et al, Eur J Med Genet, 2018, 61:643*

## CDG Type I

### Sévérité variable

#### Cas pauci- voir asymptomatiques

Peu/pas de manifestations neurologiques  
Aucun trait dysmorphique

#### Cas diagnostiqués à l'âge adulte

- Bilan d'hémostase pré-opératoire
- Maladie thromboembolique veineuse

## Patient 2

Garçon de 12 ans

Embolie pulmonaire Idiopathique

#### Bilan de Thrombophilie

**Déficit en AT** (AT 41%)

#### Exploration d'un allongement du TCA

**Déficit en FXI** (FXI 43%)

*Déficit héréditaire combine en AT + FXI :  
prevalence 1/5 000 000 000*



**MPI-CDG**

Pas de manifestation digestive

## Processus de la Glycosylation et définition des CDG syndromes

### CDG - Type I

- Manifestations cliniques
- **Impact sur la coagulation**
- Surveillance de la Coagulation
- Traitements

### CDG - Type II

## Facteurs et inhibiteurs de la coagulation



N-Gly

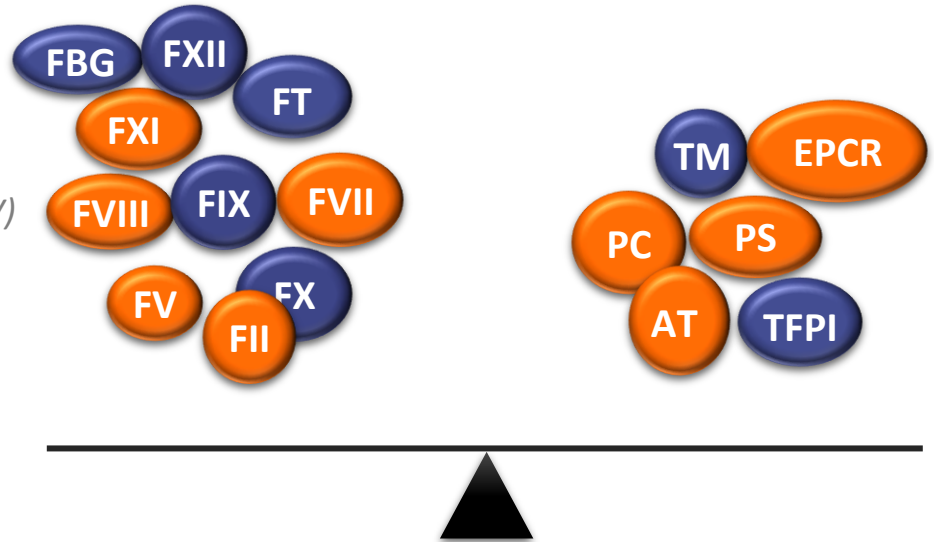
- 2 à 5 chaînes pour la plupart
- Beaucoup plus pour les cofacteurs



N+O-Gly

- 1 à 7 O-Glycosylations

(jusqu'à 37 pour le FV)



## Glycosylations impliquées dans

- Synthèse (*folding, sécrétion*)
- Clairance
- Activités Biologiques (*Coagulation/effets cellulaires*)

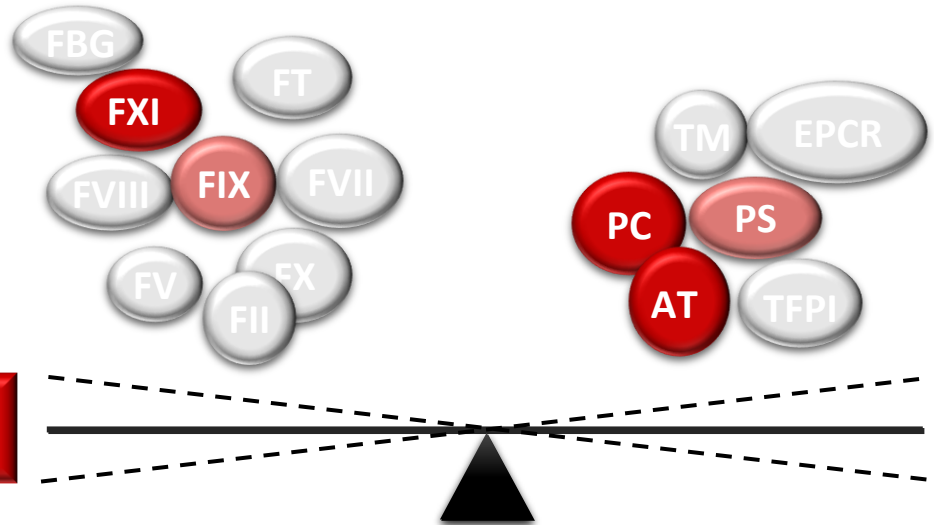
## CDG Type I

### Case reports / Petites séries (4 to 15 patients)

*Van Geet et al, J Inher Metab Dis, 1993, 24:477*  
*Stibler et al, Blood Coagul Fibrin, 1996, 7:118*  
*Fiumara et al, Thromb Haemost, 1996, 76:502*  
*Arnoux et al, Mol Genet Metab, 2008, 93:444*  
*Linssen et al, Mol Genet Metab, 2012, 109:107*  
*de la Morena-Barrio et al, J Thromb Haemost, 2012, 10:2625.....*

Revue de la littérature **AT, FXI, PC, PS, FIX**  
 dans les PMV2 et TFPI CDGs  
 Fréquence des déficits en facteurs de la coagulation

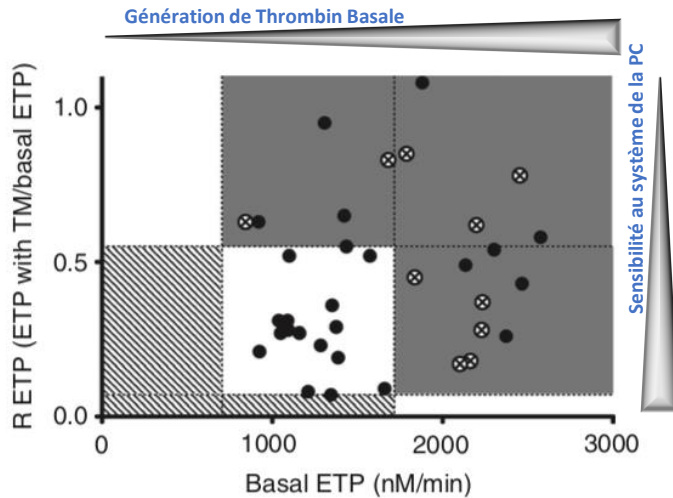
<b>AT : 83%</b>	PS: 33%
<b>FXI : 69%</b>	FIX: 29%
<b>PC : 60%</b>	



Quel est l'impact de ces déficits combinés  
sur la balance hémostatique?

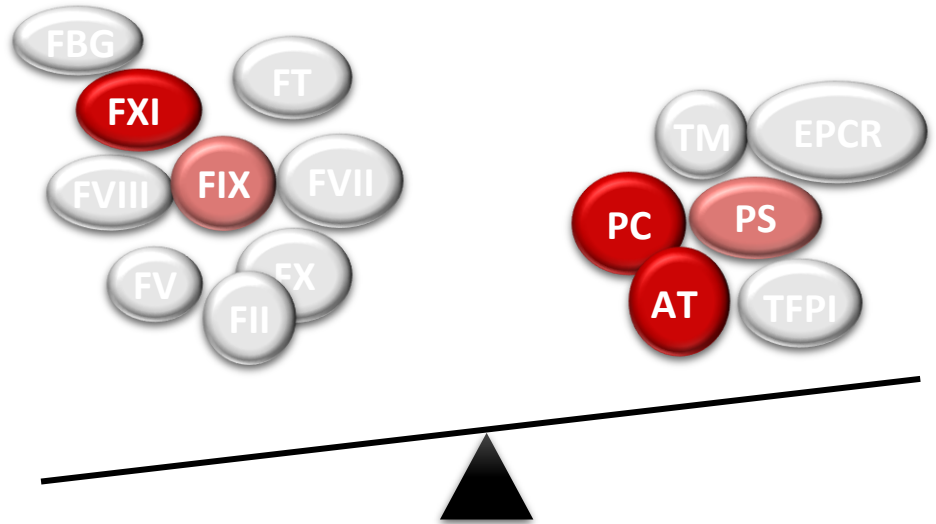
## CDG Type I

### Test de génération de thrombin ± TMs



⊗ Patients avec stroke-like et/ou MTEV

➔ Profil **Pro**coagulant





## CDG Type I

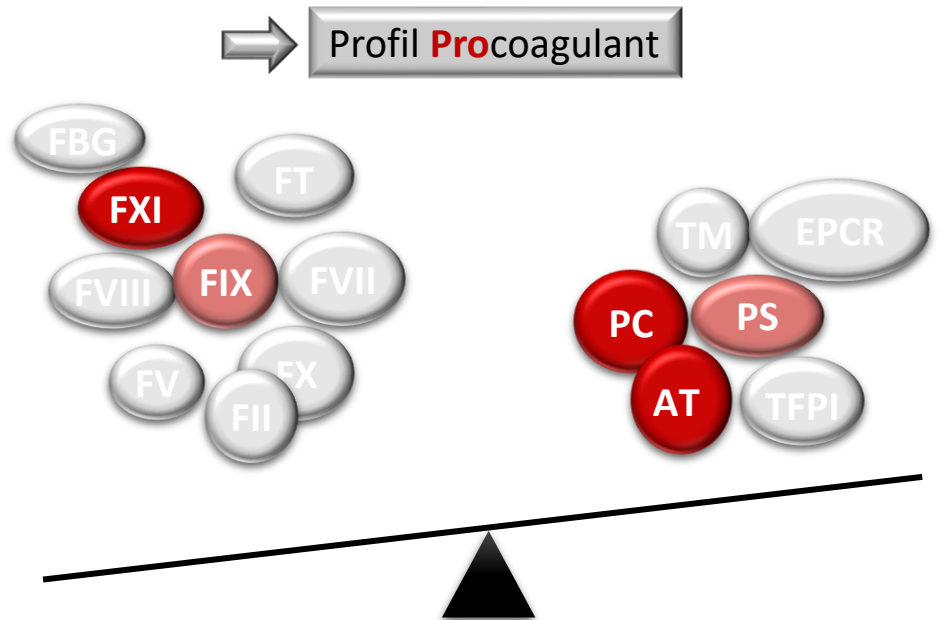
### Revue de la littérature: PMM2-CDG

Guidelines Internationales (344 patients)

➔ **12.5%** des patients PMM2-CDG manifestations thrombotiques

Rares cas d'hémorragies rapportés

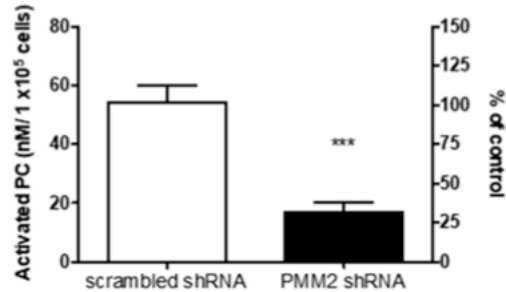
*Altassan et al, J Inher Metab Dis, 2019, 42:5*



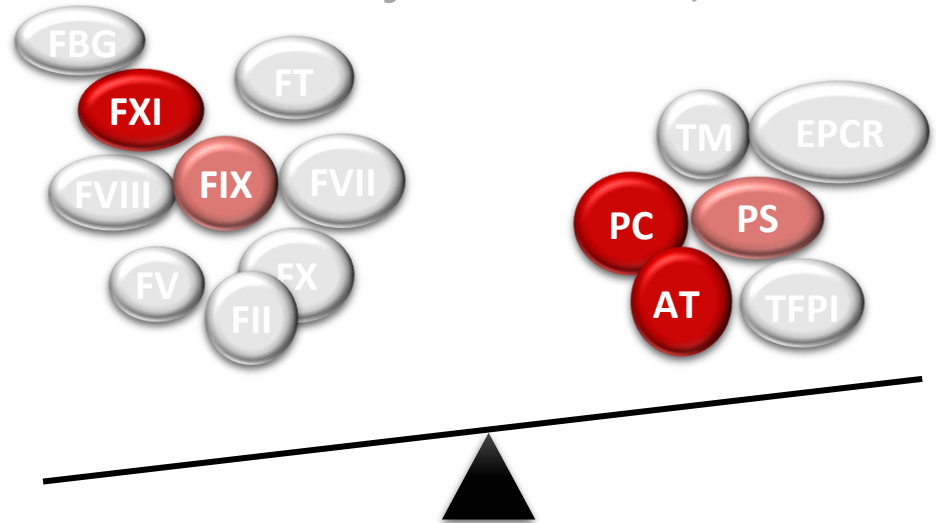
## CDG Type I

Modèle In vitro : Cellules endothéliales inactivées pour le gène PMM2

*Lignée cellulaire : hCMEC/D3*

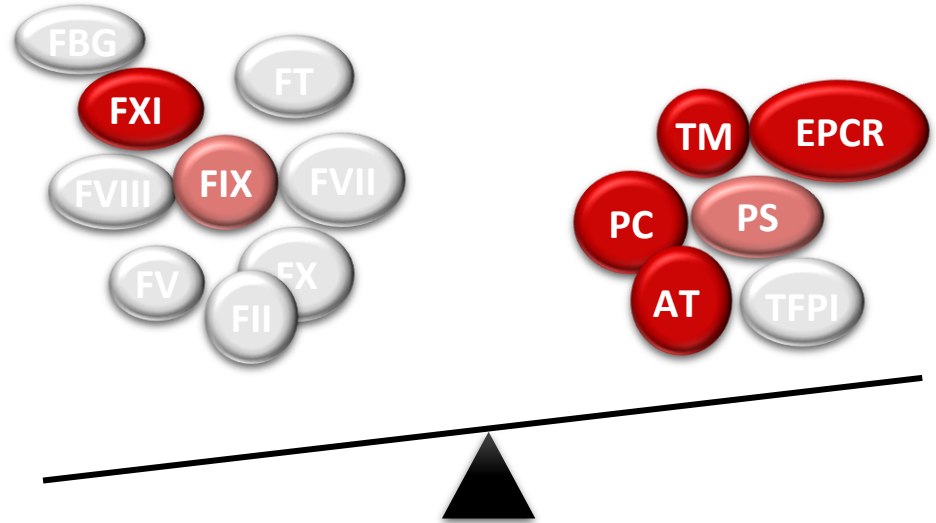
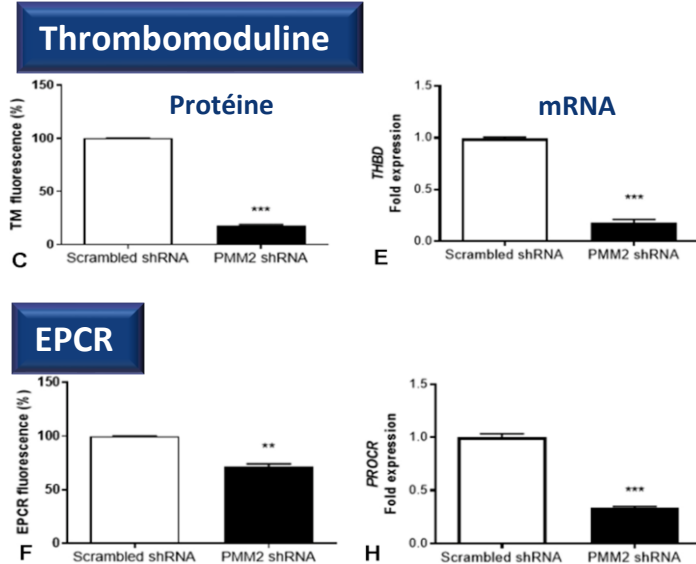


➔ Défaut d'activation de la PC



## CDG Type I

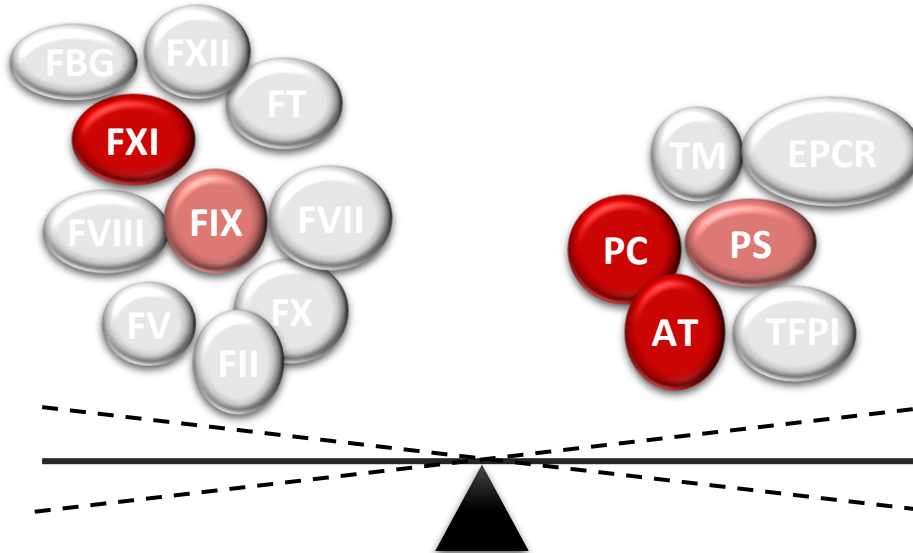
Modèle In vitro : Cellules endothéliales inactivées pour le gène PMM2



Lignée cellulaire : hCMEC/D3

## Une balance de la coagulation précaire...

Exposition à des facteurs de stress  
(fièvre prolongée, chirurgie, infections...)



Augmentation besoins métaboliques

Risque de décompensation++

**Coagulopathie (CIVD)**

**Thrombose  
Saignements  
Episodes de Stroke-like**

**Surveillance de la coagulation  
dans ces situations**

## Processus de la Glycosylation et définition des CDG syndromes

### CDG - Type I

- Manifestations cliniques
- Impact sur la coagulation
- **Surveillance de la Coagulation**
- Traitements

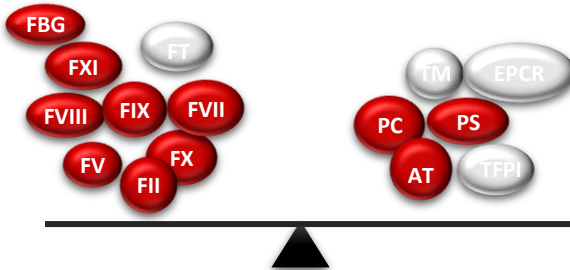
### CDG - Type II

## Recommandations

- Au diagnostic (*marqueur de severité de la maladie*) puis 1 fois tous les 1 à 2 ans
- En cas d'évènements intercurrents aigus (fièvre prolongée, chirurgie...)
- Surveillance des MPI-CDG sous traitement

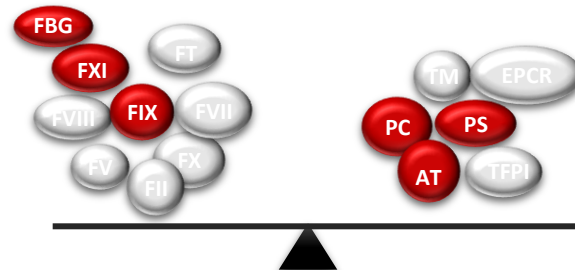
*Altassan et al, J Inherit Metab Dis, 2019, 42:5*  
*Cechova et al, J Inherit Metab Dis, 2020, 43:671*

### Au Diagnostic



### Autres situations

**+ Taux de Prothrombine**




## Processus de la Glycosylation et définition des CDG syndromes

### **CDG - Type I**

- Manifestations cliniques
- Impact sur la coagulation
- Surveillance de la Coagulation
- **Traitements**

### CDG - Type II

## Principalement traitement de support

A l'exception du MPI-CDG  Mannose par voie oral  
Correction des anomalies de la coagulation

## Gestion du risque et des manifestations thrombotiques

- Pas de recommandations spécifiques pour les CDG-syndromes
- Recommandations actuelles pour les adultes et les enfants

Kearon et al Chest, 2016, 149:315  
Monagle et al Chest 2012, 141:e737S

- *Supplémentation en AT peut être discutée si difficulté à équilibrer le traitement héparine*

## Gestion du risque et des manifestations hémorragiques

- Utilisation de Plasma Frais Congelé (PFC)
- Utilisation de Concentrés de Complexe Prothrombinique (CCP)
- Ne pas utiliser de concentré de FXI or du rFVIIa (risque thrombotique)

*Altassan et al, J Inher Metab Dis, 2019, 42:5*



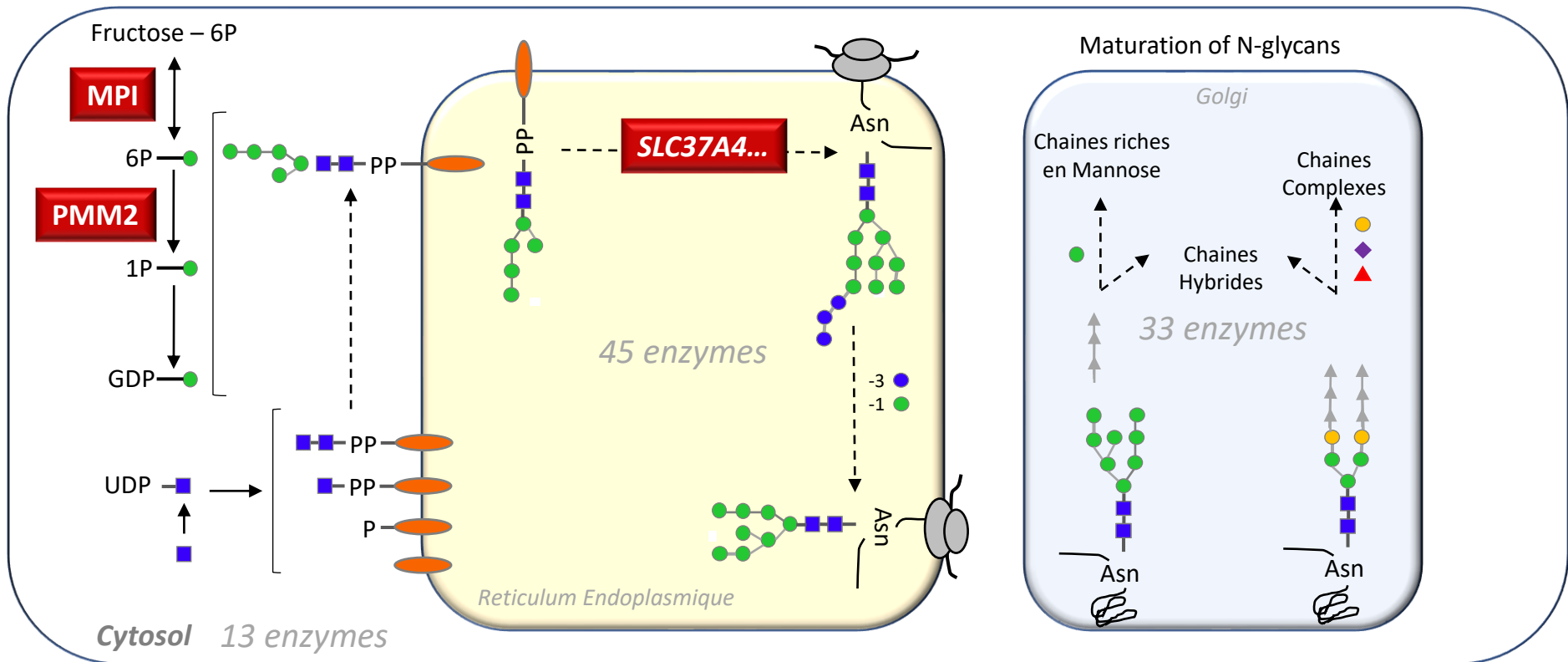
## Processus de la Glycosylation et définition des CDG syndromes

### CDG - Type I

- Manifestations cliniques
- Impact sur la coagulation
- Surveillance de la Coagulation
- Traitements

### CDG - Type II

# Processus de N-Glycosylation : CDG-Type II



# Un autre curieux profil de la coagulation

## CDG Type II : SLC37A4

### Patient 3

Fille de 8 ans


Fente labio-palatine

Autres anomalies discrètes du développement

(*cardiopathie malformative and hyperlaxité ligamentaire*)

Pas d'anomalie neurologique

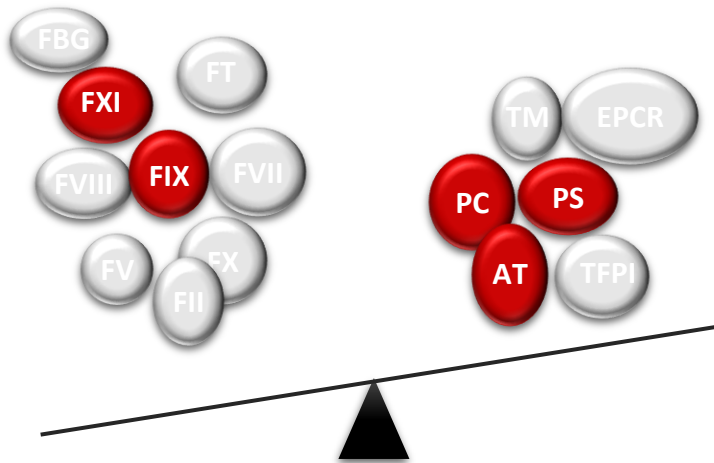
➡ Bilan d'hémostase avant chirurgie

	Normales	Patient 3	SLC37A4
FII		20%	↓
FV	>60%	74%	↓
FVII	>70%	62%	N
FX	>70%	67%	N
FVIII	>60%	147%	N
FIX	>50%	65%	N
FXI	>60%	30%	↓
Fibrinogène	1.8-4 g/L	1.8 g/L	N
Antithrombine	>75%	30%	↓
Protéine C	>50%	72%	N
Protéine S	>60%	48%	↓
Plaquettes	175-500 G/L	274 G/L	N

# Un autre curieux profil de la coagulation

## CDG Type I

Phénotype Procoagulant



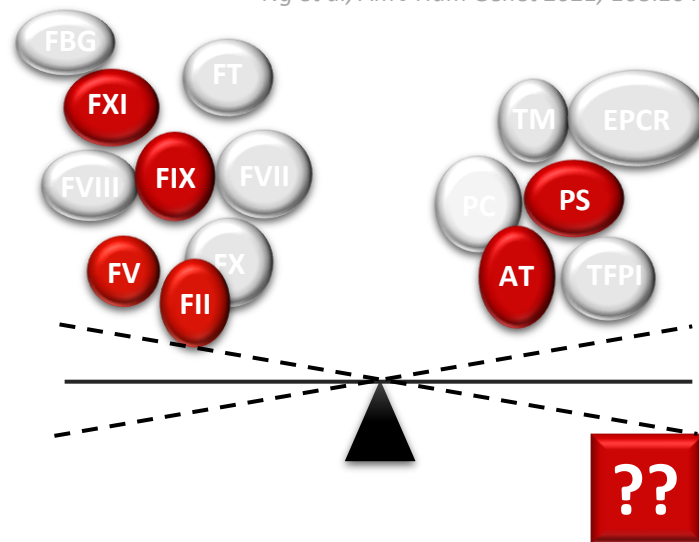
Type I CDG	SLC37A4
N	↓
N	↓
N	N
N	N
N	N
N or ↓	N
↓	↓
N	N
↓	↓
↓	↓
N or ↓	↓
N	N
N	N

## SLC37A4

Serie de 7 patients

- Pas de thrombose
- Pas d'hémorragie

*Ng et al, Am J Hum Genet 2021, 108:1040*





## SLC35A1

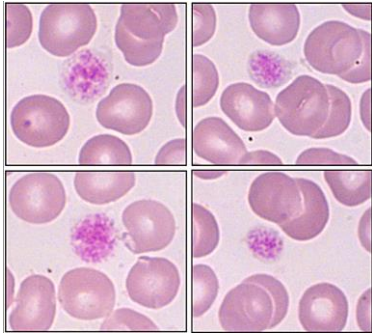
### Patients 4 et 5

Frère et soeur (parents consanguins)  
Déficit neurologique majeur  
*Coagulation: déficit en FXI*

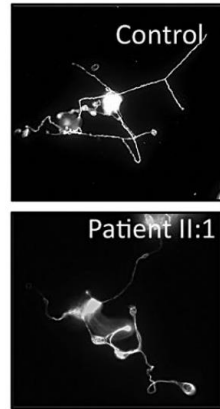
**Macrothrombocytopénie modérée**

**Sialylation impliquées dans la ½ vie des plaquettes**

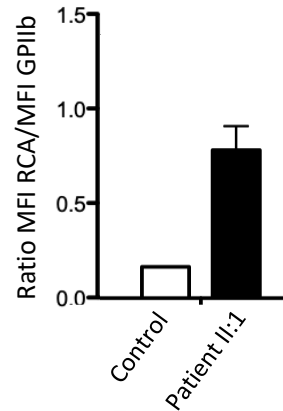
*Sorensen et al, Blood 2009, 114:1645*



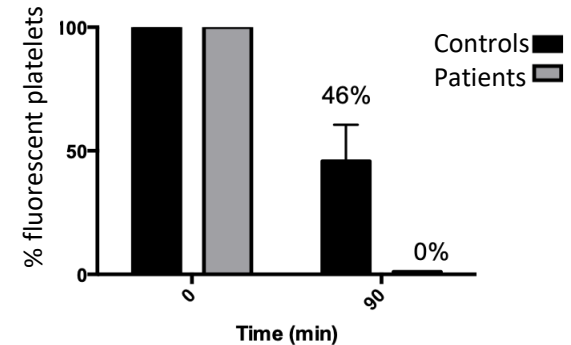
60-95 G/L  
VPM: 19-20 fL



Mégakaryopoïèse  
Normale



Défaut d'Ac Sialique  
plaquettaire chez les patients

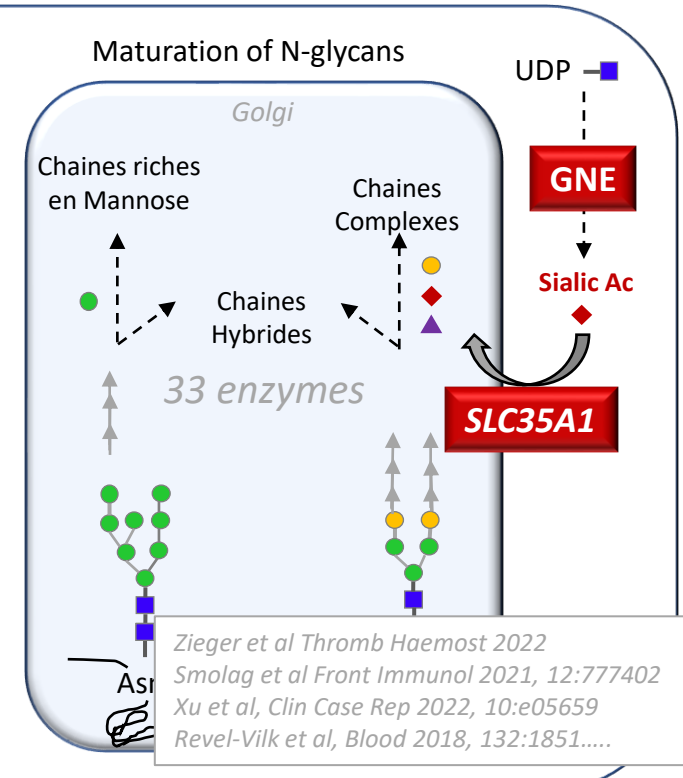
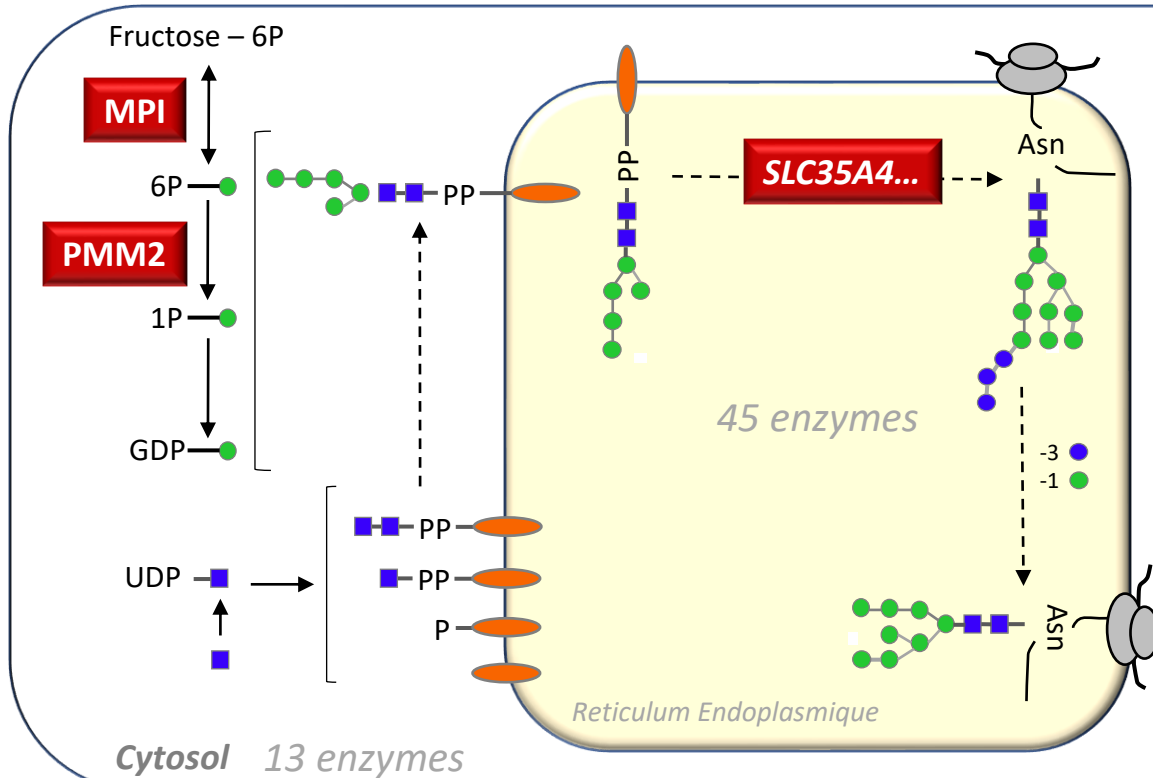


**Accélération de la Clairance plaquettaire**

# Processus de N-Glycosylation : CDG-Type II

**CDG-I : Affect the number of N-Glycans chains**

**CDG-II : Affect the composition of N-Glycans**



# Conclusion

La plupart des syndromes CDG ont un **impact sur la coagulation**

**L'hémostase** peut-être la porte d'entrée vers le **diagnostic de CDG syndrome**

Les patients ont une tendance **thrombotique** et **une hémostase instable**

Quand vous avez un profil **incompréhensible de coagulation**

**En particulier** en cas de déficit combiné en **AT and FXI**

 **Penser aux CDG**



# Remerciements

**Tiffany Pascreau**  
Annie Harroche  
Arnaud Bruneel  
Pascale Delonlay  
Alexandre Kauskot  
Dominique Lasne

