

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

DÉFICIT EN TRANSPORTEUR DE GLUCOSE GLUT1



**Centre de référence des épilepsies rares de l'hôpital Robert-Debré
Filières DéfiScience et G2M**

Septembre 2024

Sommaire

Sommaire	2
Liste des abréviations	4
Synthèse à destination du médecin traitant	5
Caractéristiques de la maladie	5
Diagnostic	5
Prise en charge.....	5
Rôle du médecin généraliste	6
Informations complémentaires et contacts utiles	6
Texte du PNDS.....	8
1. Introduction.....	8
2. Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins.....	8
3. Diagnostic et évaluation initiale.....	9
3.1 Objectifs.....	9
3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	9
3.3 Circonstances de découverte/Suspicion du diagnostic.....	10
3.4 Confirmation du diagnostic/Diagnostic différentiel	11
3.4.1 Confirmation du diagnostic.....	11
3.4.2 Diagnostic différentiel	13
3.5 Évaluation de la sévérité/Extension de la maladie/Recherche de comorbidités/ Évaluation du pronostic	13
3.5.1 Évaluation initiale.....	13
3.5.2 Estimation de la gravité	15
3.6 Recherche de contre-indications au traitement.....	15
3.7 Annonce du diagnostic et information du patient	16
3.8 Conseil génétique.....	17
4. Prise en charge thérapeutique	17
4.1 Objectifs.....	17
4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	17
4.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre).....	18
4.3.1 Traitement diététique.....	18
4.3.2 Traitement médicamenteux des crises d'épilepsie.....	19
4.3.3 Traitement des mouvements anormaux paroxystiques.....	19
4.3.4 Prise en charge des troubles du neurodéveloppement et des apprentissages	20
4.3.5 Voie de recherche / thérapie génique	20
4.4 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie (au cas par cas).....	20
4.5 Recours aux associations de patients	22
5. Suivi	22
5.1 Objectifs.....	22
5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	22
5.3 Rythme et contenu des consultations.....	22
5.3.1 Suivi de la maladie, de son évolution et de son impact sur la vie quotidienne	23
5.3.2 Suivi du régime cétogène	23
5.3.3 Suivi du traitement médicamenteux	23
5.4 Examens complémentaires	24
5.4.1 En rapport avec le suivi et l'évolution de la maladie.....	24
5.4.2 En rapport avec le régime cétogène.....	25
5.4.3 En rapport avec le traitement médicamenteux.....	26

Annexe 1. Liste des participants	27
Annexe 2. Coordonnées du (des) centre(s) de référence, de compétence et de(s) (l')association(s) de patients.....	28
Annexe 3. Techniques utilisées pour le diagnostic moléculaire	30
Annexe 4. Évolution des symptômes cliniques au cours de la vie	31
Références bibliographiques	32

Liste des abréviations

ALD	Affection de longue durée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
CPDPN	Centres Pluridisciplinaires de Diagnostic Prénatal
CGH array	Analyse chromosomique sur puce à ADN (<i>Array Comparative Genomic Hybridization</i>)
CPT1	Carnitine O-palmitoyltransférase 1
CPT2	Carnitine O-palmitoyltransférase 2
¹⁸ FDG-TEP	Tomographie par émission de positons au ¹⁸ Fluoro-déoxyglucose
EEG	Électroencéphalogramme
EMG	Électromyogramme
GLUT1-DS	Déficit en transporteur de glucose GLUT1 (<i>Glucose Transporter Type 1 Deficiency Syndrome</i>)
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LCHAD	3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne longue (<i>Long Chain-3-Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase</i>)
LCR	Liquide céphalo-rachidien
LDL	Lipoprotéines de basse densité (<i>Low-Density Lipoprotein</i>)
MCAD	Acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne (<i>Medium Chain Acyl-CoA Dehydrogenase</i>)
MDPH	Maisons départementales des personnes handicapées
ms	Millisecondes
OCTN2	Transporteur de carnitine
PCR	Réaction en chaîne par polymérase (<i>Polymerase Chain Reaction</i>)
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
SLI	Stimulation lumineuse intermittente
TCL	Triglycérides à chaînes longues
TCM	Triglycérides à chaînes moyennes
VLCAD	Acyl-CoA déshydrogénase à très longue chaîne (<i>Very long-chain acyl-CoA dehydrogenase</i>)
VPN	Valeur prédictive négative
VPP	Valeur prédictive positive

Synthèse à destination du médecin traitant

Caractéristiques de la maladie

Décrit pour la première fois en 1991 [1,2], le déficit en transporteur de glucose GLUT1 (GLUT1-DS) est une maladie neurologique rare, liée à une anomalie impliquant le gène *SLC2A1* qui code le transporteur de glucose GLUT1. Principalement exprimé au niveau des cellules endothéliales des vaisseaux cérébraux et des astrocytes, le transporteur de glucose GLUT1 a pour fonction de faciliter le transport du glucose, carburant métabolique essentiel du cerveau, à travers la barrière hémato-encéphalique.

L'anomalie génétique entraîne une modification du transporteur GLUT1 avec défaut de passage du glucose du sang vers le cerveau conduisant à un déficit énergétique à l'origine de symptômes neurologiques tels qu'une épilepsie, des mouvements anormaux et de façon inconstante, une atteinte cognitive. Seule une modification alimentaire telle que les régimes céto-gènes peut à ce jour permettre au cerveau d'obtenir une source d'énergie alternative.

Les symptômes peuvent débuter chez le nourrisson après une grossesse et une gestation normale [3]. Dans la description historique, correspondant aux formes les plus sévères mais pas les plus fréquentes, les patients présentaient une épilepsie résistante au traitement, un ralentissement de la croissance du périmètre crânien conduisant à une microcéphalie, une altération du développement neurologique et des troubles moteurs complexes. Le tableau clinique se présente selon un schéma spécifique qui évolue avec l'âge : les mouvements oculaires paroxystiques et les crises d'épilepsie se manifestent de façon précoce chez le nourrisson, les troubles du développement s'installent progressivement et s'associent par la suite à une ataxie ou des troubles praxiques. Chez les adolescents et les adultes atteints, des mouvements anormaux comme une dystonie paroxystique induite par l'effort et d'autres troubles moteurs sont souvent les principaux symptômes [4].

A côté de ces formes classiques, les patients peuvent présenter des associations variables de troubles neurologiques permanents et d'événements paroxystiques qui constituent un ensemble de phénotypes variés [5,6]. La survenue des symptômes lors des efforts physiques ou rythmés par les repas doit faire évoquer le diagnostic.

Diagnostic

Raccourcir le délai diagnostique moyen de 6,6 ans après la première crise d'épilepsie constitue un enjeu majeur pour les patients [7], le pronostic du GLUT1-DS semblant directement lié à la précocité d'instauration du régime céto-gène [8].

Il est essentiel pour tout professionnel de santé de savoir repérer les premiers symptômes et, lorsque le tableau clinique paraît évocateur du GLUT1-DS, d'adresser le patient à un service spécialisé.

Le diagnostic peut être confirmé à l'aide d'une ponction lombaire pour analyse concomitante de la glycorachie et de la glycémie ou d'une analyse génétique destinée à expliquer le phénotype (délétion partielle ou complète de *SCL2A1* ou variant pathogène de *SCL2A1*).

Prise en charge

Le traitement recommandé de première intention, quel que soit l'âge, est une modification alimentaire prenant la forme d'un régime céto-gène. Afin d'induire la production de corps cétoniques, source alternative d'énergie, le régime céto-gène a pour principe de restreindre l'apport en glucides et d'augmenter les graisses comme principale source d'énergie [9]. Les tissus de l'organisme sont ainsi contraints de cataboliser les graisses en corps cétoniques.

Instauré au cours d'une hospitalisation, ce régime permet souvent, mais pas toujours, de contrôler les crises de protéger le développement cérébral et d'améliorer le devenir à long terme des enfants [10]. Chez les patients atteints de GLUT1-DS qui suivent un régime cétogène ou un régime modifié d'Atkins, 80% observent une réduction supérieure à 90 % de leurs crises d'épilepsie, parmi lesquels 64% n'ont plus besoin de médicaments antiépileptiques [11].

Dans le GLUT1-DS, le régime cétogène ne doit, en théorie, jamais être arrêté. L'évolution vers un régime modifié d'Atkins peut se discuter après l'âge infantile avec une équipe experte. Celui-ci permet d'augmenter les apports en glucides en recherchant la quantité maximale de glucides sans augmentation des manifestations cliniques.

Les patients sont suivis selon un planning établi par une équipe hospitalière multidisciplinaire connaissant les spécificités du GLUT1-DS et du régime cétogène. Il appartient cependant aux professionnels de santé amenés à intervenir auprès de ces patients pour des motifs en lien ou non avec le GLUT1-DS, de proposer conseils et prise en charge tenant compte des particularités du GLUT1-DS et de son traitement.

Leur rôle est fondamental pour aider le patient à vivre la maladie et son retentissement dans la vie quotidienne, ainsi que pour favoriser l'adhésion au traitement.

Rôle du médecin généraliste

- Orienter le patient vers un service de neurologie pédiatrique ou de neurologie pour confirmer le diagnostic.
- Veiller à ce que le suivi du patient soit réalisé par une équipe multidisciplinaire connaissant les spécificités du GLUT1-DS selon les recommandations du PNDS.
- Coordonner la prise en charge médicale et paramédicale.
- Participer à la surveillance des complications de la maladie ou l'apparition d'effets secondaires liés aux traitements en coordination avec les équipes référentes.
- Assurer le suivi habituellement recommandé chez tous les patients (enfants ou adultes) en lien avec le spécialiste référent.
- Prendre en charge les éventuelles pathologies intercurrentes et conseiller le patient et sa famille.

Informations complémentaires et contacts utiles

Il existe une association créée par des parents d'enfants de tous âges atteints du GLUT1-DS :

Association sur le syndrome du déficit en GLUT1 <https://asdglut1.wixsite.com/asdglut1>

Des informations sur les régimes cétogènes sont également disponibles :

- **Recettes cétogènes du CRÉER Robert-Debré** <https://epilepsie-robertdebre.aphp.fr/centre-de-referance-des-epilepsies-rares/regimes-cetogenes/>
- **Le régime cétogène dans les épilepsies pharmacorésistantes de l'enfant** <https://epilepsie-robertdebre.aphp.fr/centre-de-referance-des-epilepsies-rares/regimes-cetogenes/le-regime-cetogene-dans-les-epilepsies-pharmacoresistantes-de-lenfant/>
- **International Neurological Ketogenic Society** <https://neuroketo.org/>
- **Matthew's Friends** <https://www.matthewsfriends.org>

Autres contacts utiles :

Centres de référence des épilepsies rares (CRÉER)

CR coordonnateur :

- AP-HM Marseille, Pr Fabrice Bartolomei
<http://fr.ap-hm.fr/centre-referance-maladies-rares/epilepsies-rares-enfants>

CR constitutifs :

- AP-HP Robert-Debré, Paris, Pr Stéphane Auvin
<https://epilepsie-robertdebre.aphp.fr/centre-de-referance-des-epilepsies-rares/>
- AP-HP Necker, Paris, Pr Rima Nabbout
- AP-HP Pitié Salpêtrière, Paris, Pr Vincent Navarro
- CHR Lille, Pr Sylvie Nguyen The Tich
- CHU Amiens-Picardie, Pr Patrick Berquin
- CHU Angers, Pr Patrick Van Bogaert
- CHU Bordeaux, Dr Jérôme Aupy
- CHU Nancy, Dr Mathieu Kuchenbuch
- CHU Rennes, Dr Silvia Napuri
- CHU Strasbourg, Dr Anne de Saint-Martin
- CHU Toulouse, Dr Caroline Le Camus
- HCL Lyon, Pr Sylvain Rheims

Filière DéfiScience <http://www.defiscience.fr/>

Filière G2M <https://www.filiere-g2m.fr/>

Epilepsie France <http://www.epilepsie-france.fr/>

EFAPE Epilepsies <https://efappe.epilepsies.fr/>

Orphanet <https://www.orpha.net/>

Texte du PNDS

1. Introduction

Le déficit en transporteur de glucose GLUT1 (GLUT1-DS) est une maladie rare, liée à une anomalie du transport du glucose par le transporteur GLUT1. Une étude prospective menée sur la population écossaise et publiée en 2019 fait état d'une incidence de 1:24 000 naissances touchées par l'épilepsie GLUT1-DS au cours des trois premières années de vie [12].

Le GLUT1-DS résulte le plus souvent d'une anomalie impliquant le gène *SLC2A1* qui code le GLUT1. Ce transporteur est présent au niveau des cellules endothéliales des vaisseaux cérébraux, dans les astrocytes et sur la membrane des érythrocytes. L'anomalie génétique entraîne une modification du transporteur GLUT1 avec défaut de passage du glucose du sang vers le cerveau conduisant à un déficit énergétique à l'origine des symptômes neurologiques.

Cette maladie est de description récente (1991). Les symptômes peuvent débuter chez le nourrisson après une grossesse et une gestation normale [3]. La forme classique du GLUT1-DS initialement décrite, associe une encéphalopathie épileptique qui débute dans la petite enfance, un retard de développement neurologique et une microcéphalie acquise [1]. Les patients atteints peuvent cependant présenter des associations variables de troubles neurologiques permanents et d'événements paroxystiques qui constituent un ensemble de phénotypes non classiques [5,6].

Lorsque le tableau clinique paraît évocateur du GLUT1-DS, le diagnostic peut être confirmé à l'aide d'une analyse de la quantité de glucose dans le liquide céphalorachidien concomitante de la glycémie ou d'une analyse génétique destinée à expliquer le phénotype (délétion partielle ou complète de *SCL2A1* ou variant pathogène de *SCL2A1*).

Dans le cas du GLUT1-DS, le traitement recommandé est diététique sous la forme d'un régime cétogène. À l'origine d'un degré élevé de cétose, le régime cétogène fournit un apport supplémentaire de carburant métabolique destiné à répondre aux besoins énergétiques du cerveau [2].

Le pronostic du GLUT1-DS semble en partie lié à la précocité d'instauration du régime cétogène. Or, le délai diagnostique moyen est de 6,6 ans après la survenue de la première crise d'épilepsie dans les formes classiques [7]. Raccourcir le délai diagnostique constitue donc un enjeu majeur pour les patients. Pour les professionnels de santé, il s'agit de savoir repérer les symptômes et d'adresser le patient à un service spécialisé en capacité d'établir un diagnostic fiable et précoce.

2. Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la meilleure prise en charge diagnostique et thérapeutique actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint de GLUT1-DS afin d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients, mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste, notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste. La demande d'exonération du ticket modérateur est systématique et doit détailler les produits cétogènes utilisés.

En cas de produit non remboursé, il est important de documenter les coûts du régime dans le dossier de la MDPH afin que cela puisse être pris en compte.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles ou se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint de GLUT1-DS. Il devra être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

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

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible en annexe à la fin de ce document.

3. Diagnostic et évaluation initiale

3.1 Objectifs

- *Donner les signes d'alerte devant faire évoquer le diagnostic et les critères diagnostiques*
- *Évoquer les diagnostics différentiels sans les détailler*
- *Développer les connaissances afin de raccourcir le délai diagnostique*
- *Expliquer les modalités de prise en charge et le traitement*
- *Apprécier la sévérité et donner les éléments concernant le pronostic*
- *Donner les informations utiles à l'annonce diagnostique et à la modification du mode de vie*

3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Les premiers signes cliniques du GLUT1-DS constituent en général un motif de consultation auprès du médecin généraliste, du pédiatre ou de tout autre professionnel de santé. Ces derniers jouent donc un rôle essentiel dans le repérage et l'orientation vers le spécialiste qui pourra établir le diagnostic. La confirmation du diagnostic devra être faite par un neuropédiatre, un pédiatre spécialiste, un neurologue ou un épiléptologue. Le diagnostic définitif du GLUT1-DS nécessite la présence de signes cliniques caractéristiques, d'une hypoglycorachie et/ou d'un variant pathogène du gène *SLC2A1* [2].

Les professionnels impliqués dans le diagnostic et l'évaluation sont les suivants :

- *Neuropédiatre*
- *Épileptologue*
- *Neurologue*
- *Pédiatre*
- *Diététicien*
- *Généticien*
- *Médecin généraliste*
- *Pharmacien*
- *Infirmier*
- *Tout professionnel de santé impliqué dans les stratégies de réadaptation*

3.3 Circonstances de découverte/Suspicion du diagnostic

Le GLUT1-DS peut se manifester différemment en fonction de l'âge d'apparition des premiers symptômes (cf. annexe 4).

Chez le nourrisson et le petit enfant, trois grands types de manifestations cliniques initiales et précoces de la maladie doivent alerter le médecin :

- Les mouvements paroxystiques oculaires et de la tête chez l'enfant sont très évocateurs mais non pathognomoniques du GLUT1-DS [13]. Il s'agit de mouvements oculaires rapides, multidirectionnels, souvent accompagnés de mouvements de tête dans la même direction qui se manifestent le plus souvent avant 6 mois et peuvent précéder l'apparition des crises épileptiques [14,15] (exemple de mouvements paroxystiques de la tête et des yeux : https://www.youtube.com/watch?v=kJ4D_O57k1A).
- Les crises d'épilepsie, qui seront le plus souvent pharmacorésistantes, sont le premier signe du GLUT1-DS dans de nombreux cas [10]. La pharmacorésistance est définie par la persistance de crises épileptiques malgré l'utilisation de 2 traitements adaptés et employés à bonne dose [16]. La pharmacorésistance correspond à environ 20-30% des épilepsies toutes causes confondues [17,18]. Tout type de crise peut être observé dans le GLUT1-DS, les crises d'épilepsie généralisées sont cependant plus fréquentes que les crises focales. Certaines présentations cliniques doivent faire particulièrement évoquer un GLUT1-DS :
 - o Atteinte infantile précoce avec épilepsie pharmacorésistante associée à des signes neurologiques, en particulier microcéphalie progressive et/ou syndrome pyramidal et/ou mouvements anormaux ;
 - o Crises absences typiques qui débutent dans la plupart des cas avant l'âge de 2 ans [10], parfois observées jusqu'à 4 ans (exemple : <https://www.youtube.com/watch?v=BU-8tQd0cxQ>) ou phénotype d'épilepsie absences de l'enfant à début précoce ;
 - o Épilepsies comprenant des myoclonies épileptiques ;
 - o Plus rarement, épilepsies myoclonono-atoniques (syndrome de Doose).

Ces deux manifestations surviennent le plus souvent de façon isolée, mais toute épilepsie associée à des troubles moteurs paroxystiques (dyskinésie ou mouvements dystoniques) ou fixés (ataxie, troubles du geste ou dyspraxie, syndrome pyramidal) devrait suggérer un GLUT1-DS [2].

Plus tard dans l'enfance, peuvent apparaître :

- Des troubles paroxystiques moteurs (mouvements involontaires, myoclonies, ataxie, dyskinésie, faiblesse / paralysie (stroke-like)) ou persistants (spasticité, ataxie, dystonie entraînant souvent des troubles de la marche puis chorée et tremblements) ;
- Des troubles paroxystiques non moteurs (migraine hémiplégique ou migraine accompagnée, troubles du comportement, somnolence).

Le phénotype semble évoluer au cours des années, l'épilepsie de l'enfant faisant place à des troubles moteurs chez l'adolescent et l'adulte, incluant la dyskinésie paroxystique induite par l'effort [19] (exemple de phénotype GLUT1-DS chez l'enfant de 12 ans : <https://www.youtube.com/watch?v=P0c8O5Cyl3g>).

Les symptômes neurologiques paroxystiques en rapport avec le GLUT1-DS présentent la particularité de pouvoir être déclenchés par le jeûne et l'exercice. Ainsi, tout symptôme neurologique rythmé par le jeûne, les prises alimentaires ou l'exercice physique doit faire évoquer le diagnostic. Les autres déclencheurs potentiels sont le stress émotionnel, la fièvre, la fatigue, une cétose insuffisante, la privation de sommeil et les changements de température [20].

Le GLUT1-DS peut s'accompagner de manifestations cliniques permanentes :

- Des troubles moteurs (spasticité, ataxie, dysarthrie) ;
- Une atteinte cognitive pouvant aller du déficit intellectuel léger à sévère ;
- Des troubles praxiques également responsables de troubles visuospatiaux et visuomoteurs ;
- Tout trouble du neurodéveloppement associé à une microcéphalie acquise au cours de la petite enfance [21].

L'ensemble des présentations cliniques du GLUT1-DS ne sont pas encore clairement établies et il n'est pas exclu que d'autres phénotypes évocateurs émergent dans les années à venir.

3.4 Confirmation du diagnostic/Diagnostic différentiel

3.4.1 Confirmation du diagnostic

En cas de tableau clinique évocateur d'un GLUT1-DS, il est recommandé d'adresser le patient à un spécialiste ou un service spécialisé (liste en annexe 2) afin de réaliser une ponction lombaire et un séquençage génétique. Le diagnostic définitif du GLUT1-DS nécessite la présence de signes cliniques caractéristiques, d'hypoglycorachie et d'un variant pathogène du gène *SLC2A1* (tableau 1) [2].

- La ponction lombaire doit être effectuée après un jeûne de quatre à six heures et précédée d'un dosage de la glycémie veineuse afin de prendre en compte une éventuelle hyperglycémie liée au stress. La présence d'une hypoglycorachie correspond à la caractéristique métabolique du déficit en transporteur de glucose GLUT1. La glycorachie limite dans le GLUT1-DS typique a été définie initialement à 2,2 mmol/L (40 mg/dL) mais certains phénotypes plus légers peuvent avoir des valeurs de glucose dans le LCR allant de 2,2 à 2,9 mmol/L (41-52 mg/dL). Les rapports entre le glucose dans le LCR et la glycémie peuvent varier [2,22,23], mais il est habituel de considérer que la glycorachie est anormale quand le rapport glycorachie/glycémie est inférieur à 0,45 [6]. En parallèle, les niveaux de lactates du LCR sont normaux ou bas [24].
- Le séquençage génétique permet d'identifier des variants pathogènes hétérozygotes (ou, plus rarement, des variants pathogènes bialléliques) du gène *SLC2A1* chez la majorité des patients (81 à 89 %) [9] (techniques utilisées en annexe 3). Certains patients voient également leur diagnostic confirmé grâce à une analyse de délétion/duplication (11 à 14 %) [9]. Cependant, l'absence de variants pathogènes pour le gène *SLC2A1* n'exclut pas toujours le GLUT1-DS (absence d'anomalie du gène dans 5 à 10 % des cas) [25]. Les mécanismes pathogènes peuvent impliquer les séquences non codantes (les introns), mais aussi des défauts de la traduction, de la transcription, ou de l'activation et le transport du GLUT1 [26,27]. Les patients sans variant pathogène du gène *SLC2A1* peuvent être diagnostiqués sur la base d'une hypoglycorachie et de signes cliniques caractéristiques (tableau 1), notamment lorsqu'ils répondent favorablement au régime cétogène.

Symptômes évocateurs du GLUT1-DS

		+	-	
Hypoglycorachie	+	Confirmé	Probable	+
	+	Probable	Possible	-
	-	Possible	Possible	+
	-	Négatif	Négatif	-
				Variant pathogène SLC2A1

Diagnostic	Initiation du régime cétogène
Confirmé	Oui
Probable	Oui
Possible	À envisager
Négatif	Pas nécessaire

Tableau 1 : Recommandations du consensus pour le diagnostic du GLUT1-DS fondées sur trois critères diagnostiques clés (signes cliniques caractéristiques, hypoglycorachie et variants pathogènes du gène SLC2A1) et situations d'initiation du régime cétogène [2].

L'EEG et la neuroimagerie ont souvent leur place dans le bilan des troubles neurologiques. Ils peuvent contribuer à fournir certains arguments diagnostiques supplémentaires dans le cas du GLUT1-DS :

- L'EEG intercritique peut être normal chez les patients atteints du déficit en transporteur de glucose GLUT1 [28]. Il n'existe pas d'aspect pathognomonique du tracé EEG pour le GLUT1-DS. Les anomalies électroencéphalographiques, si elles sont présentes, peuvent être plus marquées avant les repas et s'améliorer avec l'alimentation [29]. Cette évolution est alors en faveur du diagnostic.
- La tomographie par émission de positons au ¹⁸Fluoro-déoxyglucose (¹⁸FDG-TEP) a été décrite comme outil diagnostique [14]. Cet examen est cependant peu utilisé en pratique courante. Un signal FDG diminué au niveau du cervelet, du thalamus et du cortex cérébral, et une augmentation apparente de l'accumulation de glucose dans le striatum, en particulier dans le noyau caudé, serait un argument en faveur du GLUT1-DS.

Un test sanguin, nommé METAgglut1™, consistant à quantifier le transporteur GLUT1 à la surface des globules rouges en circulation par cytométrie en flux, est actuellement disponible chez le laboratoire CERBA et en biochimie à l'hôpital Bichat, à Paris, pour le dépistage précoce du GLUT1-DS. Une première étude réalisée chez 30 patients GLUT1-DS a permis d'estimer sa sensibilité à 78 % [30]. Une étude récente de validation multicentrique (cohorte de 549 patients suspectés de GLUT1-DS et 78 patients diagnostiqués GLUT1-DS) a été réalisée pour établir plus précisément ses performances. Les résultats obtenus ont rapporté une sensibilité d'environ 80 % et une spécificité > 99 % (VPP > 80 % et VPN > 97 %) [31,32]. Actuellement, la valeur du test METAgglut1™ n'est pas encore suffisamment établie pour en faire un outil de diagnostic de certitude du GLUT1-DS. Compte tenu de sa facilité de réalisation, ce test peut cependant être utile en pratique courante dans le cadre du dépistage du GLUT1-DS, mais la ponction lombaire reste nécessaire si le test est négatif en cas de phénotype évocateur. La place du METAgglut1™ pour les patients sans anomalie du gène *SLC2A1* reste à déterminer [30,33]. L'algorithme diagnostique se définit comme suit chez l'adulte. Si le test METAgglut1™ est positif, une analyse génétique est réalisée pour confirmer le diagnostic de GLUT1-DS. Si le test METAgglut1™ est négatif mais qu'il existe une forte suspicion de GLUT1-DS, une ponction lombaire, un séquençage génétique ainsi qu'une analyse de l'absorption du glucose sont réalisés pour compléter le diagnostic. Si le test METAgglut1™ est négatif mais que la suspicion de GLUT1-DS est faible, une autre étiologie doit être considérée.

3.4.2 Diagnostic différentiel

L'hypoglycorachie, l'épilepsie, les troubles moteurs et le dysfonctionnement neurologique paroxystique peuvent avoir d'autres causes [2]. En fonction de la présentation clinique, un certain nombre de diagnostics différentiels peuvent être évoqués et éliminés [2,9].

- Autres causes d'hypoglycorachie, y compris les affections provoquant une hypoglycémie chronique ou intermittente (par exemple, hyperinsulinisme familial, méningite infectieuse, hémorragie sous-arachnoïdienne ou dérivation ventriculo-péritonéale) ;
- Autres causes d'épilepsie myoclonique du nourrisson [34] ;
- Autres causes de mouvements anormaux nécessitant un dosage de neurotransmetteurs et une analyse de gènes en panel [35] ;
- Épisodes de dysfonctionnement neurologique paroxystique répondant à la consommation de glucides ou pouvant être prévenus par celle-ci, en particulier lorsqu'ils se manifestent par une hémiparésie alternée, une ataxie, un dysfonctionnement cognitif ou des crises d'épilepsie ;
- Toutes causes de crises néonatales et de microcéphalie acquise, en particulier les présentations précoces du syndrome de Rett, du syndrome d'Angelman et des formes infantiles du syndrome de la céréoïde-lipofuscinose neuronale ;
- Opsoclonus-myoclonus [15] ;
- Encéphalopathies épileptiques avec retards de développement ;
- Épilepsies familiales à transmission autosomique dominante ;
- Troubles du mouvement (dystonie).

Voir en annexe 3 la liste des analyses de gènes par panel où le gène *SLC21A* est analysé.

3.5 Évaluation de la sévérité/Extension de la maladie/Recherche de comorbidités/Évaluation du pronostic

3.5.1 Évaluation initiale

Systématique [2,9] :

- Examen clinique : examen général, examen neurologique, évaluation du développement neurologique, cognitif et moteur, périmètre crânien ;

- Glycémie veineuse puis ponction lombaire (glycorachie, taux de lactate du LCR, rapport glycorachie/glycémie) : moyen le plus rapide, résultat dans la journée ;
- Analyse génétique (séquençage génétique du gène *SLC2A1*, analyse délétion/duplication, analyse par panel de gènes, analyse d'exome, analyse de génome) ;
- Consultation avec un généticien après résultats du séquençage génétique du gène *SCL2A1* ;
- Évaluation neuropsychologique adaptée à l'âge et aux capacités cognitives du patient (langage, motricité, fonctions cognitives en particulier intégration visuo-motrice, attention, mémoire, fonctions exécutives, comportement social et émotionnel) ;
- Test de grossesse chez les femmes en âge de procréer dans l'éventualité d'un traitement par régime cétogène et/ou de traitements antiépileptiques nécessitant si besoin un choix contraceptif compatible.

Optionnelle :

- Pour apporter des éléments supplémentaires en faveur du diagnostic,
 - Réalisation d'un EEG avant et après apport nutritionnel en particulier si la clinique est caractérisée par le rythme des repas dont la valeur diagnostique n'est pas évaluée.

Selon le contexte clinique et dans le but d'éliminer d'autres diagnostics :

- IRM cérébrale et EEG à jeun pour identifier les encéphalopathies structurales et neurométaboliques ;
- Dosage des lactates dans le sang et le LCR : les niveaux faibles ou normaux de lactate du LCR (normaux ou anormalement bas) contribuent à distinguer cette pathologie d'autres maladies provoquant une altération du métabolisme énergétique du cerveau, notamment les maladies mitochondriales où l'on observe parfois une hyperlactacorachie et une hyperlactacémie [36] ;
- Dosage des acides aminés et des acides organiques qui permet le dépistage d'anomalies du métabolisme intermédiaire ;
- Bilan sanguin destiné à évaluer les fonctions rénales et hépatiques.

Chez les adultes, le déficit en GLUT-1 peut se manifester sous la forme

- D'une encéphalopathie chronique légère avec des crises d'épilepsie rares, une déficience intellectuelle légère et divers degrés de spasticité et d'ataxie. Certains cas légers restent fréquemment sous-diagnostiqués n'étant détectés qu'après l'identification de la maladie dans leur progéniture [37-40].
- D'une encéphalopathie épileptique sévère résiduelle ayant débuté dans la petite enfance avec une tendance à l'amélioration après la puberté [37-40].
- D'épilepsies similaires aux épilepsies généralisées idiopathiques de type absence ou avec crise généralisée tonico-clonique isolée. L'association avec dyskinésies paroxystiques induite par l'exercice étant dans ces cas évocatrices du diagnostic [41].
- De dyskinésies paroxystiques induites par l'exercice, plus ou moins associées à d'autres signes neurologiques fixés (dysarthrie, ataxie, spasticité, dystonie). Le déficit en GLUT-1 est donc un diagnostic important à évoquer devant des dyskinésies paroxystiques. Devant ce tableau clinique, il faudra s'attacher à démontrer le caractère induit par l'effort, aggravé par le jeûne (à opposer aux dyskinésies paroxystiques kinésigéniques ou non kinésigéniques, qui ont d'autres étiologies, notamment lésionnelle ou génétique) qui évoquera le diagnostic de déficit en GLUT-1 [42].

Enfin, la plupart du temps, les symptômes montrent une stabilisation après la puberté.

En cas de doute, il est essentiel de répéter la ponction lombaire, en particulier si la période de jeûne qui précède le geste n'a pas été assez longue ou si le rapport entre le glucose dans le LCR et la glycémie a une valeur limite.

3.5.2 Estimation de la gravité

Le diagnostic précoce constitue l'un des facteurs pronostiques essentiels [20]. En effet, l'instauration du traitement par régime cétogène permet le plus souvent de contrôler les manifestations cliniques paroxystiques, dont les crises épileptiques, et de protéger le développement cérébral et d'améliorer le devenir à long terme des enfants [8,10,43–50].

Il n'est pas encore clairement établi que le type de mutation génétique soit corrélé à la gravité phénotypique. Il est toutefois admis que les variants pathogènes les plus délétères sont ceux qui altèrent le plus la traduction protéique : mutation faux-sens (gravité légère à modérée) ; mutation non-sens d'un site d'épissage, insertion, délétion, délétion d'exon (gravité modérée à sévère) ; microdélétion complète d'un gène (gravité sévère). De même, la précocité d'apparition des symptômes constitue probablement un facteur pronostique défavorable.

Les données disponibles qui concernent les adultes atteints de GLUT1-DS sont récentes. Le pronostic à long terme reste mal connu. En ce qui concerne les manifestations paroxystiques, elles pourraient s'améliorer progressivement avec une diminution de la fréquence et de la gravité des événements paroxystiques [2].

3.6 Recherche de contre-indications au traitement

Le traitement recommandé consiste en un régime cétogène (régime cétogène classique, ou régime modifié d'Atkins). Les quelques contre-indications habituelles du régime cétogène sont des maladies du métabolisme des lipides ou de la cétose (Tableau 2) qui ne concernent généralement pas les patients atteints de GLUT1-DS. Il y a en effet peu de chance que deux maladies rares soient présentes chez le même patient. Toutefois, si la présentation clinique devait évoquer une de ces maladies, un avis dans un centre de référence des maladies innées du métabolisme et des investigations appropriées seraient nécessaires.

A ce jour, le régime avec aliments à index glycémique bas n'est pas recommandé en l'absence de données suffisantes et le faible pouvoir cétogène de ce régime fait douter de sa capacité à fournir une énergie alternative.

Un test de grossesse doit être envisagé avant de débuter un régime cétogène ou équivalent. Les résultats d'études menées chez l'animal sous régime à haute teneur en graisses en cours de gestation ne sont pas favorables au régime cétogène dans cette situation [51]. Il existe peu de données humaines relatives à la gestation sous régime cétogène. Seuls deux cas cliniques humains (non GLUT1-DS) ont été publiés à ce jour [52]. Dans l'un des cas, le régime cétogène a permis de diminuer les crises d'épilepsie chez la mère avec une croissance fœtale et de l'enfant normale jusqu'à l'âge de 12 mois. Dans l'autre cas, la mère était traitée par lamotrigine et régime d'Atkins. Le nouveau-né a présenté une déformation sans gravité des oreilles avec un développement neurologique normal jusqu'à l'âge de 8 mois. Dans ce deuxième cas, il n'a pas été possible de déterminer la cause de la malformation (lamotrigine, régime cétogène ou âge maternel avancé). Des études supplémentaires seraient nécessaires pour déterminer si le régime cétogène peut ou non constituer une alternative avec une bonne balance bénéfice-risque au cours de la grossesse. Les femmes en âge de procréer doivent être averties de ce faible niveau de connaissance et faire l'objet d'un suivi rapproché en milieu spécialisé en cas de grossesse.

Contre-indications absolues au régime cétogène :

- Déficit de la bêta-oxydation des acides gras (VLCAD, LCHAD, MCAD, OCTN2, CPT1, CPT2)
- Déficit en pyruvate carboxylase et autres déficits de la néoglucogenèse (déficit en fructose 1,6 diphosphatase)
- Glycogénose (sauf le type II ou Maladie de Pompe)
- Déficit de la cétolyse
- Déficit de la cétogenèse
- Porphyrurie

- Allongement du QT ou autre maladie cardiaque
- Insuffisance rénale, hépatique ou pancréatique
- Hyperinsulinisme

Contre-indications relatives au régime cétogène :

- Incapacité à maintenir une nutrition adaptée
- Indication chirurgicale posée sur l'imagerie et le vidéo-EEG
- Non-compliance parentale ou du patient
- Retard de croissance
- Reflux gastrique sévère
- Hypercholestérolémie familiale

Tableau 2 : Contre-indications du régime cétogène chez l'enfant [53].

3.7 Annonce du diagnostic et information du patient

L'annonce diagnostique est réalisée lors d'un entretien avec le médecin ayant établi le diagnostic et ayant une bonne connaissance de la maladie en présence du patient, et si mineur et si possible de ses deux parents pour leur donner des explications sur le diagnostic, le pronostic, la prise en charge et le traitement de première intention qui consiste en un régime alimentaire de type cétogène à instaurer le plus tôt possible.

Il convient d'expliquer la cause et les mécanismes du GLUT1-DS ainsi que les symptômes qui peuvent être observés parmi lesquels certains peuvent apparaître avec l'âge.

Les objectifs thérapeutiques seront précisés. Il s'agit :

- De contrôler au maximum les crises épileptiques et les manifestations paroxystiques neurologiques avec une balance bénéfico-risque acceptable, c'est à dire peu ou pas d'effets secondaires ;
- D'améliorer les troubles moteurs et cognitifs.

Chez les patients atteints de GLUT1-DS qui suivent un régime cétogène ou un régime modifié d'Atkins, 80 % observent une réduction supérieure à 90 % de leurs crises d'épilepsie, parmi lesquels 64 % n'ont plus besoin d'antiépileptiques [11]. Cependant, le patient et/ou ses parents doivent être prévenus que le régime cétogène n'arrive pas toujours à contrôler l'ensemble des manifestations cliniques.

Chez l'enfant, l'instauration du régime se fait préférentiellement en milieu hospitalier, quel que soit l'âge, et de façon systématique chez l'enfant de moins d'un an avec une équipe formée au régime cétogène [54]. L'initiation du régime en milieu hospitalier permet aussi une meilleure éducation de la famille.

Chez le patient atteint de déficit en transporteur de glucose GLUT1, le régime cétogène n'a pas de durée limitée et devrait se prolonger jusqu'à l'âge adulte si possible [53]. Toutefois, en vie réelle, cette préconisation n'est pas toujours observée étant donné les difficultés à maintenir ce régime au long cours [11,47].

D'autres points seront abordés de manière personnalisée en fonction du patient et de son entourage [55] :

- Évoquer les aides possibles :
 - o ALD n°17 « Maladies métaboliques héréditaires nécessitant un traitement prolongé spécialisé », particulièrement important pour la prise en charge et le remboursement de certains produits cétogènes ;
 - o Maisons départementales des personnes handicapées (MDPH) ;
 - o Associations de malades.

- Proposer des aides sociales ;
- Répondre aux appréhensions ou aux questions possibles suite à l'annonce de la maladie auprès de l'entourage du patient.

3.8 Conseil génétique

Le conseil génétique est le processus qui consiste à fournir aux individus et aux familles des informations sur la nature, le(s) mode(s) d'hérédité et les implications des troubles génétiques afin de les aider à prendre des décisions médicales et personnelles en connaissance de cause.

Environ 90 % des personnes atteintes de GLUT1-DS correspondent à des cas sporadiques et présentent le trouble à la suite d'une variation pathogène *de novo* du gène *SLC2A1* [9]. Des variants pathogènes du gène *SLC2A1*, à l'origine de transmissions familiales autosomiques dominantes et plus rarement autosomiques récessives ont aussi été signalées dans plusieurs familles [56,57]. Pour ces cas familiaux, le GLUT1-DS est le plus souvent hérité de manière autosomique dominante à expressivité variable et les individus affectés sont hétérozygotes pour la variante pathogène.

Un diagnostic prénatal peut être discuté en cas de forme familiale (risque 50%). Cette démarche s'inscrit dans les missions des CPDPN qui doivent être consultés. Le diagnostic peut être réalisé dans le laboratoire de référence ou dans le laboratoire ayant identifié le cas index, généralement par séquençage Sanger ou PCR quantitative pour les grandes délétions.

Un conseil génétique à propos des risques de transmission semble approprié auprès des jeunes adultes atteints ou à risque. La période qui précède la grossesse est optimale pour déterminer le risque génétique et discuter de la disponibilité des tests génétiques prénataux/préimplantatoires.

4. Prise en charge thérapeutique

4.1 Objectifs

L'objectif de la prise en charge du GLUT1-DS est de :

- *Contrôler les crises épileptiques et les manifestations neurologiques paroxystiques*
- *Arrêter si possible les traitements médicamenteux antiépileptiques ou au minimum les réduire*
- *Limiter les symptômes neurologiques permanents moteurs ou cognitifs*
- *Favoriser l'instauration, la tolérance et l'observance du régime cétogène (et/ou Atkins)*
- *Limiter les conséquences sur la vie sociale et scolaire ainsi que sur celle de la famille*

4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

- *Médecin généraliste*
- *Pédiatre*
- *Neurologue*
- *Neuropédiatre*
- *Épileptologue*
- *Urgentiste lors des manifestations paroxystiques*
- *Diététicienne, possédant une expertise pour le régime cétogène*
- *Infirmier*
- *Assistant social*

4.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre)

4.3.1 Traitement diététique

Le traitement de première intention est un régime cétogène (régime cétogène classique et régime modifié d'Atkins) qui doit être initié le plus tôt possible [2,53]. Le régime cétogène remplace les glucides et les protéines par des lipides dans des proportions variables (figure 1). En créant une cétose chronique, il atténue le déficit énergétique du cerveau et fournit une source alternative de combustibles métaboliques au cerveau en développement.

Le régime cétogène répond à des règles relativement strictes et est contraignant dans la vie quotidienne. Seule une équipe soignante multidisciplinaire possédant un degré d'expertise adapté peut le mettre en place et organiser son suivi. Il est déconseillé de débiter ce régime sans une double supervision médicale et diététique.

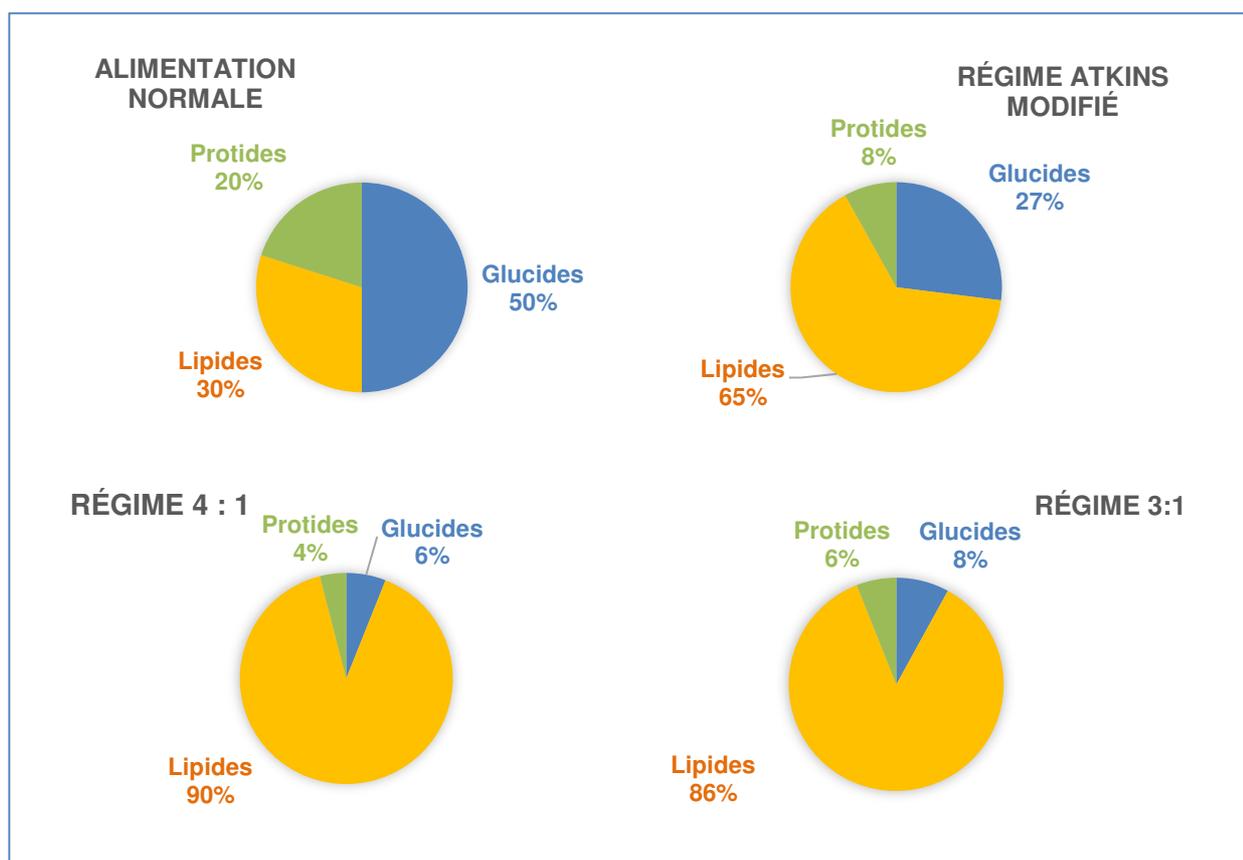


Figure 1 : Répartition des lipides, glucides et protéines en fonction des différents types de régimes [53].

Le régime cétogène classique est basé sur un ratio entre, d'une part les lipides et d'autre part les glucides et protéines de 3 :1 ou 4 :1. Les lipides sont essentiellement des triglycérides à chaînes longues (TCL). Dans les pays anglo-saxons, des régimes cétogènes riches en triglycérides à chaînes moyennes (TCM) ont été développés dans les années 1970 et sont encore utilisés. Le régime modifié d'Atkins a une répartition un peu différente des apports nutritionnels. Il est également cétogène avec des apports qui sont à peu près de 60-70% de lipides, 20-27% de glucides et 8-13%

de protéines, sans restriction calorique. Ce régime permet plus de souplesse dans les apports, ce qui le rend moins contraignant et plus acceptable au quotidien [58]. Il en est de même avec des ratios plus bas de régime cétogène 2 :1, voir 1 :1. Différentes études ont montré que le régime modifié d'Atkins permettait une diminution du nombre de crises, une amélioration des troubles moteurs paroxystiques, avec une meilleure observance compte tenu de la plus grande flexibilité de ce régime [23,59–63]. Il est habituel de le recommander chez les plus grands enfants et les adolescents [2].

Dans le GLUT1-DS, le régime cétogène ne devra, en théorie, jamais être arrêté. En revanche, en cas de régime modifié d'Atkins, les parts de glucides pourront être progressivement augmentées chez l'enfant et l'adolescent afin de déterminer pour chaque patient, la quantité maximale de glucides possible sans symptôme.

Le consensus international souligne l'importance d'un début le plus tôt possible dès le début des symptômes, une mesure des corps cétoniques visant 2 à 5 mmol/L de bêta-hydroxybutyrate sanguin, et la poursuite du régime à l'adolescence et à l'âge adulte [2].

Une supplémentation vitaminique et en oligoéléments est souvent nécessaire pour couvrir les besoins quotidiens.

Quelques alternatives au régime cétogène sont en cours d'exploration et ne peuvent pas être recommandées actuellement [2]. Leur principe d'action est de fournir des carburants supplémentaires au cerveau sans restriction ou contrainte alimentaire majeure. Il s'agit par exemple de l'acide décanoïque (C10) [64], du LD3-OH butyrate (corps cétonique) [65] ou de la triheptanoïne (TCM C7) [66–70]. A ce jour, aucune de ces stratégies n'est validée pour une utilisation en pratique courante de première ligne.

4.3.2 Traitement médicamenteux des crises d'épilepsie

Concernant les crises épileptiques des patients GLUT1-DS, les antiépileptiques sont un traitement des symptômes mais ne traitent pas le défaut métabolique sous-jacent. Aucun médicament en particulier ne peut être recommandé [71,72]. Les antiépileptiques sont maintenus uniquement lorsque les crises ne sont pas complètement contrôlées par le régime cétogène.

Comme dans toute épilepsie, les antiépileptiques peuvent ne pas être efficaces, et certains nécessitent des précautions d'emploi [73] :

- Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique tels que l'acétazolamide [74], le topiramate et le sulthiame peuvent aggraver l'acidose induite par le régime cétogène strict [53] ;
- Le topiramate, l'acétazolamide et le zonisamide peuvent augmenter le risque de lithiase urinaire, surtout en combinaison avec le régime cétogène [54] ;
- Les barbituriques, le diazépam, le valproate de sodium, l'hydrate de chloral, et l'éthanol sont connus pour être des inhibiteurs non spécifiques de la fonction GLUT1 *in vitro* [75–77], mais à ce jour, il n'existe pas d'application clinique de ces données expérimentales et ces données ne constituent pas une contre-indication pour une utilisation en pratique clinique.

4.3.3 Traitement des mouvements anormaux paroxystiques

L'objectif est avant tout de trouver un équilibre de régime permettant d'éviter l'émergence de mouvements anormaux paroxystiques ou autres symptômes.

Chez le patient qui présente des dystonies ou des dyskinésies paroxystiques à l'effort, une adaptation du régime avec une prise alimentaire avant la pratique sportive ou l'effort physique peut être d'une grande aide.

En dehors du régime cétogène, chez l'enfant comme chez l'adulte, la prise en charge des mouvements anormaux repose sur une approche symptomatique qui s'appuie sur la démarche diagnostique et thérapeutique habituelle applicable à cette catégorie de symptômes. Chez l'enfant, la réflexion thérapeutique devra tenir compte de sa plasticité cérébrale, de sa croissance, de sa vie familiale et de son projet scolaire ou éducatif.

Les traitements médicamenteux peuvent être utilisés (PNDS Polyhandicap générique). Ceux-ci sont maintenus uniquement lorsque les manifestations ne sont pas complètement contrôlées par le régime cétogène. Aucun médicament en particulier ne peut être recommandé.

4.3.4 Prise en charge des troubles du neurodéveloppement et des apprentissages

La prise en charge des difficultés du neurodéveloppement et des apprentissages repose sur le régime cétogène même s'il est encore difficile de mesurer précisément les changements qu'apporte le régime sur les capacités cognitives.

La démarche diagnostique et thérapeutique est identique à celle des troubles du neurodéveloppement et des apprentissages. La réalisation d'un bilan neuropsychologique est utile pour préciser le ou les domaines cognitifs impliqués dans les difficultés d'apprentissage, pour déterminer les prises en charge à mettre en place et pour guider les accompagnements. La constitution d'un dossier à déposer auprès de la MDPH est souvent recommandée.

4.3.5 Voie de recherche / thérapie génique

La thérapie génique constitue une voie de recherche innovante. Des approches visant à restaurer le contenu et la fonction de la protéine GLUT1 en utilisant un transfert de gène normal *SLC2A1* délivré par un vecteur viral approprié aux cellules cibles déficitaires en GLUT1 ont fait l'objet d'études animales [2,78–80]. Des expériences précliniques sur des souris modèles GLUT1-DS en utilisant des vecteurs viraux adéno-associés (AAV9) ont démontré des bénéfices du remplacement de gènes (expression du GLUT1 dans le cerveau et concentrations de glucose dans le LCR augmentées, croissance et volume du cerveau maintenus pendant le développement, performances motrices préservées, crises d'épilepsie contrôlées et déroulement normal de l'angiogenèse cérébrale). Il n'y a pour le moment pas d'application clinique pour les patients à ce jour.

4.4 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie (au cas par cas)

En dehors des contraintes alimentaires imposées par le régime cétogène, le GLUT1-DS ne devrait pas entraîner de restriction ou de modification dans la vie quotidienne. Les règles éducatives de l'enfant doivent rester identiques. Il peut être bénéfique de conseiller des adaptations pour certains éléments de la vie comme chez les patients atteints d'épilepsie.

Les mesures diététiques doivent être expliquées à l'enfant, à ses parents, ainsi qu'à son entourage, telles que des personnes qui seraient amenés à garder l'enfant ou à interagir avec lui dans les différentes sphères fréquentées par l'enfant (familiale, amicale, éducative, sportive). Un programme d'éducation thérapeutique complet sur le régime cétogène est alors conseillé.

Pour les enfants scolarisés ou pris en charge dans une structure médicosociale, il faut rédiger un document expliquant le régime, sa mise en application concrète dans la structure et la conduite à tenir en cas d'écart de régime inopiné. A l'école, ce sera via la rédaction d'un Protocole d'Accueil Individualisé (PAI).

Une ou plusieurs séances d'éducation thérapeutique peuvent être proposées aux parents afin d'aborder les connaissances générales sur le GLUT1-DS, ses manifestations cliniques, dont l'épilepsie, ainsi que son traitement par régime cétogène (effets secondaires, observance) [81,82].

En cas d'événements ou de maladies intercurrentes, le patient et ses parents doivent être sensibilisés à l'importance d'informer médecins et professionnels de santé du régime cétogène en cours. Ces derniers devront être attentifs à limiter les traitements susceptibles d'apporter des glucides supplémentaires. Il est important que les différentes situations cliniques possibles soient abordées lors de la mise en place et des visites dans le centre expert. Un document écrit pour les soignants et un pour la famille doivent idéalement être à la disposition des familles (cf documents sur le régime cétogène dans les épilepsies pharmacorésistantes de l'enfant : <https://epilepsie-robertdebre.aphp.fr/centre-de-referance-des-epilepsies-rares/regimes-cetogenes/le-regime-cetogene-dans-les-epilepsies-pharmacoresistantes-de-lenfant/>)

Voici quelques exemples de conduite à tenir et/ou conseils à donner dans quelques situations particulières liées à des événements (associés ou non au régime cétogène) ou des maladies intercurrentes [83] :

- Difficultés alimentaires : il est recommandé de maintenir le régime en privilégiant les aliments lisses, plutôt froids ou tièdes, ou les liquides.
- Constipation : Elle est fréquemment associée au régime cétogène et peut être résolue grâce à une augmentation de la consommation de fibres alimentaires ou à une consommation adéquate de liquides sans glucides.
En cas d'échec de ces mesures, des laxatifs sans glucides tels que le psyllium blond (disponible dans les magasins bio ou rayon biologiques) ou le polyéthylène glycol peuvent être utilisés.
- Épisode fébrile ou gastroentérite aiguë : en l'absence de signes de gravité, poursuivre le régime cétogène, conseiller d'augmenter les boissons sans sucre (eau, boissons light adaptées à l'âge) ou prescrire des solutés de réhydratation en privilégiant ceux contenant peu de glucose (par exemple Fanolyte®, ViatoI®, Hydranova®, Adiaril®). En cas de signes de gravité (vomissements répétés, signes de déshydratation ou perte de poids supérieur à 10 % du poids antérieur), s'adresser aux urgences de l'hôpital le plus proche sans oublier le protocole d'urgence rédigé par l'équipe de soin ainsi que les produits cétogènes en cas d'hospitalisation.
- Pleurs inexplicables, douleurs abdominales : de tels symptômes imposent un bilan comprenant amylase, lipase, bilan hépatique, bandelette urinaire accompagné d'une échographie abdominale et rénale.
La douleur abdominale inexplicée chez un enfant suivant un régime cétogène doit faire évoquer la formation de calculs rénaux (surtout en cas de signes urinaires). Une augmentation de l'apport en liquide et une simple surveillance sont généralement suffisantes.
Les autres complications possibles comprennent la pancréatite et les calculs biliaires.
- Prescriptions médicamenteuses : tout médecin prescrivant des médicaments à un patient suivant un régime cétogène devrait préciser « sans glucides » sur l'ordonnance ou prendre conseil auprès du pharmacien pour privilégier les médicaments à faible teneur en glucides. Au moindre doute, un avis auprès de l'équipe experte est recommandé.

Pour en savoir plus : informations destinées aux parents et aux proches d'un enfant sous régime cétogène



4.5 Recours aux associations de patients

Il existe une association de familles en France.

Association sur le syndrome du déficit en GLUT1 <https://asdglut1.wixsite.com/asdglut1>

D'autres associations peuvent être utiles pour les patients et les familles de patients avec GLUT1-DS. Il s'agit d'associations qui apportent des conseils pour le régime cétogène. Par exemple :

Matthew's Friends <https://www.matthewsfriends.org/>
GLUT1 UK <https://glut1deficiency.org.uk/>

5. Suivi

5.1 Objectifs

Connaître les éléments du suivi des patients avec GLUT1-DS :

- *Bilan clinique et évolution de la maladie*
- *Développement psychomoteur de l'enfant et apprentissages*
- *Dépistage d'éventuelles comorbidités et prise en charge de maladies intercurrentes*
- *Efficacité et tolérance du régime cétogène*
- *Observance du régime cétogène et adhésion thérapeutique du patient et de son entourage*
- *Retentissement de la maladie et de son traitement sur la vie quotidienne du patient et de son entourage*
- *Surveillance biologique du patient sous régime cétogène*
- *Coordination de la prise en charge médicale et paramédicale (suivi spécialisé et orientation vers professionnels de santé, psychosociaux ou autres en fonction des besoins)*

5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

- *Neuropédiatre*
- *Neurologue*
- *Diététicien*
- *Infirmier*
- *Médecin traitant*
- *Pédiatre*
- *Médecin scolaire*
- *Psychologue*
- *Kinésithérapeute*
- *Psychomotricien*
- *Orthophoniste*

Pour les patients approchant de l'âge adulte, il est essentiel d'élaborer un plan de transition pour le traitement diététique et les soins médicaux afin de passer d'un pédiatre à un spécialiste adulte.

5.3 Rythme et contenu des consultations

Tous les patients atteints de GLUT1-DS doivent être examinés à intervalles réguliers. La fréquence du suivi doit répondre aux besoins neurologiques, dépendant de la fréquence des manifestations et des traitements mis en place. La fréquence est également dictée par le suivi du régime cétogène, par l'importance de traiter chaque problème et de partager les avancées dans le domaine [2]. Le suivi doit être adapté à l'âge car les symptômes passent principalement de crises d'épilepsie dans la petite enfance à des troubles moteurs tels qu'une dystonie et une dyskésie paroxystique induite par l'effort à l'adolescence ou à l'âge adulte [84]. Le dysfonctionnement cognitif peut persister tout au long de la vie. Les effets indésirables à long terme du régime cétogène tels qu'un retard de

croissance, une néphrolithiase et des risques cardiovasculaires doivent être régulièrement surveillés [53].

5.3.1 Suivi de la maladie, de son évolution et de son impact sur la vie quotidienne

Au cours du suivi, sont passés en revue tous les symptômes paroxystiques possibles de la maladie tels que les crises d'épilepsie, les troubles paroxystiques du mouvement, la fatigabilité, les épisodes de migraines accompagnés. Il est aussi nécessaire de faire le point sur les symptômes permanents comme les troubles moteurs, les troubles d'apprentissage et les troubles cognitifs.

Un dépistage systématique de chacun de ces symptômes doit être réalisé. Une discussion sur l'impact dans la vie quotidienne des symptômes présents va permettre d'identifier les domaines impactés et d'envisager les stratégies d'amélioration possibles.

Au cours du temps, il est important de fournir des informations sur l'évolution de la maladie, en particulier le risque d'émergence de nouveau(x) symptôme(s) avec l'âge et le rôle du régime dans le contrôle des manifestations.

5.3.2 Suivi du régime cétogène

Si le régime cétogène est efficace et bien toléré, ces patients sont habituellement suivis en consultation ou hôpital de jour une fois par mois durant les trois premiers mois, puis tous les trois mois jusqu'à la deuxième année, puis une fois par an. Ils font l'objet d'évaluations (diététiques, médicales) et d'examen complémentaires (biologique, échographie rénale, ostéodensitométrie) selon un calendrier défini (tableau 3). Selon les équipes, la modalité de surveillance (type de mesure et fréquence des mesures) de la cétose peut varier.

	M1	M2	M3	M6	M9	M12	M18	M24	Annuel
Evaluation diététique	X		X	X	X	X	X	X	X
Evaluation médicale	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Bilan sanguin			X	X	X	X	X	X	X
Echographie rénale						X		X	X
Age osseux / ostéodensitométrie (évaluation non obligatoire)						X		X	X

Tableau 3 : Fréquence du suivi et des examens complémentaires

5.3.3 Suivi du traitement médicamenteux

- Évaluation de la réponse au traitement

La réponse aux traitements médicamenteux du GLUT1-DS s'évalue sur la base de la balance bénéfico-risque à chaque rencontre avec un soignant. Concernant l'efficacité, l'évolution de la fréquence, de la nature et de l'intensité des symptômes sert de repère, à la fois pour les crises épileptiques ou d'autres mouvements paroxystiques.

Il est aussi essentiel d'apprécier à quel point les symptômes interfèrent dans le quotidien du patient et de sa famille.

En effet, la fréquence des événements ne doit pas être le seul critère d'efficacité. Si la prise en charge thérapeutique ne permet pas un contrôle complet des signes, il sera important de déterminer quels symptômes ont un impact sur le quotidien afin de les réduire. Ainsi, on s'attachera plus à essayer de contrôler la survenue d'une crise épileptique par mois qui conduit le patient aux urgences qu'une crise par jour de quelques secondes, non associée à un risque d'accident.

- Effets indésirables

Un dépistage systématique des effets secondaires variables selon le ou les traitements médicamenteux prescrits, est réalisé lors de chaque consultation de suivi. Les effets secondaires apparaissent le plus souvent dans la période initiale de traitement. Une plus grande vigilance est de rigueur en cas de polythérapies, potentiellement plus fréquemment responsables d'effets secondaires que les monothérapies.

5.4 Examens complémentaires

5.4.1 En rapport avec le suivi et l'évolution de la maladie

Il n'y a pas d'examen systématique à prévoir dans le cadre du suivi en dehors de ceux réalisés pour la surveillance du régime cétogène. En effet, la réalisation d'électroencéphalogramme, d'imagerie cérébrale ou de bilan neuropsychologique à l'issue de la phase de diagnostic n'est pas systématique mais prescrite au cas par cas. C'est au spécialiste qui suit le patient d'évaluer si la réalisation de ces examens est susceptible ou non d'apporter des précisions diagnostiques et peut jouer un rôle dans le choix du traitement ou le pronostic.

5.4.2 En rapport avec le régime cétogène

Les examens complémentaires et les bilans biologiques ont pour objectif principal d'évaluer l'équilibre du régime cétogène, de l'adapter à la tolérance et aux besoins du patient et de prévenir ses effets indésirables potentiels.

Effets potentiels du régime cétogène à surveiller (par ordre alphabétique)	
À l'initiation ou à court terme	À long terme
Acidose Augmentation de la fréquence des crises Constipation Cétose excessive Exacerbation du reflux gastro-œsophagien Fatigue Hypoglycémie Refus d'alimentation Vomissements	Calculs rénaux Carence en vitamine D Carence secondaire en carnitine Diminution de la densité minérale osseuse Dyslipidémie Fractures osseuses Perte de poids (ou prise de poids insuffisante) Troubles de la croissance

Tableau 4 : Effets indésirables potentiels du régime cétogène à court et long terme [83].

Chez l'adulte, les données existantes sont rares [85,86] concernant le risque de diminution de la masse osseuse et donc de fracture, d'autant plus chez les patients avec antiépileptiques inducteurs enzymatiques. Les risques de dyslipidémies et d'augmentation du risque cardiovasculaire semblent faibles, puisque la plupart des études montrent une normalisation du taux de LDL sur le long terme, une absence d'augmentation de l'épaisseur de l'intima media de la carotide, et une absence d'aggravation de biomarqueurs du risque cardiovasculaire [81,87-91].

Les dosages biologiques et examens complémentaires sont à réaliser selon la fréquence indiquée dans le tableau 3 :

- Bilan sanguin :
 - Numération formule sanguine et plaquettes
 - Ionogramme sanguin avec bicarbonates, protéines plasmatiques, calcium, magnésium et phosphore, albumine
 - Bilans hépatique (ASAT, ALAT) et rénal (urée, créatinine)
 - Profil lipidique (cholestérol, triglycérides)
 - Dosage du taux sanguin de sélénium
 - Dosage 25-OH-vitamine D et 1,25-OHvitamine D
 - Phosphatases alcalines osseuses et ostéocalcine
 - Carnitine libre et estérifiée
- Examens complémentaires :
 - Échographie rénale
 - Électroencéphalogramme
 - À discuter selon le contexte clinique et du bilan phosphocalcique : ostéodensitométrie ou âge osseux

5.4.3 En rapport avec le traitement médicamenteux

- Traitement antiépileptique :

Les dosages sanguins des médicaments ne sont pas recommandés de façon systématique et doivent être réalisés uniquement sur point d'appel clinique.

Des anomalies mineures biologiques asymptomatiques (par exemple : transaminases ≤ 3 N) ne sont pas une indication formelle à un changement de traitement antiépileptique, mais nécessitent un suivi biologique.

La surveillance des effets indésirables biologiques doit être adaptée en fonction de chaque médicament antiépileptique utilisé et du terrain.

Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Pr Stéphane Auvin, Centre de référence des épilepsies rares (Hôpital universitaire Robert-Debré, 48 Boulevard Sérurier, 75019 Paris). Ce travail a été soutenu par la Dr Sophie Höhn, Chef de projet du Centre de référence des épilepsies rares (Centre de référence maladies rares CRÉER de l'hôpital Robert-Debré) en coordination avec Mme Anne Hugon, Chargée de Projets PNDS pour la filière DéfiScience.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

- Pr Stéphane Auvin, PUPH en neurologie, Paris
- Dr Sophie Höhn, PhD en neurosciences, Paris
- Dr Sandrine Vuillaumier Barrot, biologiste en biochimie et génétique, Paris

Groupe de relecture

- Pr Brigitte Chabrol, pédiatrie spécialisée et médecine infantile, coordonnatrice du centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, Marseille
- Dr Blandine Dozières-Puyravel, neuropédiatre, Hôpital universitaire Robert-Debré, Paris
- Dr Stanislas Lagarde, neurologue, APMH Hôpital La Timone, Marseille
- Dr Laurence Lion-François, praticien hospitalier spécialisée en neuropédiatrie, Hôpital Femme Mère Enfant, Hospices Civils de Lyon
- Pr Sylvie Nguyen The Tich, neuropédiatre, coordinatrice du Centre de référence épilepsies rares de Lille, CHRU Lille
- Mme Magali Sorret, présidente de l'Association sur le syndrome du déficit en GLUT1

Association

La relecture de ce PNDS a été confiée à l'Association sur le syndrome du déficit en GLUT1 (<https://asdglut1.wixsite.com/asdglut1>).

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du(des) centre(s) de référence.

Annexe 2. Coordonnées du (des) centre(s) de référence, de compétence et de(s) (l')association(s) de patients

Promoteur du PNDS - Centre de référence constitutif des épilepsies rares

Médecin coordonnateur : Pr Stéphane Auvin, Centre de référence des épilepsies rares

AP-HP, Hôpital universitaire Robert-Debré, 48 Bd Sérurier, 75019 Paris

Site : <http://epilepsie-robertdebre.aphp.fr/centre-de-referance-des-epilepsies-rares/>

Tel : 01 71 28 25 27 ou 01 87 89 16 15

Mail : epirares.debre@aphp.fr

Centre de référence coordonnateur des épilepsies rares

Médecin coordonnateur : Pr Fabrice Bartolomei, Centre de référence des épilepsies rares, Hôpital de la Timone, CHU Marseille, 264 rue Saint-Pierre, 13005 Marseille

Centres de référence constitutifs des épilepsies rares

CR constitutif	AP-HP Necker, Paris	Pr Rima Nabbout
CR constitutif	AP-HP Pitié Salpêtrière, Paris	Pr Vincent Navarro
CR constitutif	AP-HP Robert-Debré, Paris	Pr Stéphane Auvin
CR constitutif	CHR Lille	Pr Sylvie Nguyen The Tich
CR constitutif	CHU Amiens-Picardie	Pr Patrick Berquin
CR constitutif	CHU Angers	Pr Patrick Van Bogaert
CR constitutif	CHU Bordeaux	Dr Jérôme Aupy
CR constitutif	CHU Nancy	Dr Mathieu Kuchenbuch
CR constitutif	CHU Rennes	Dr Silvia Napuri
CR constitutif	CHU Strasbourg	Dr Anne de Saint-Martin
CR constitutif	CHU Toulouse	Dr Caroline Le Camus
CR constitutif	HCL Lyon	Pr Sylvain Rheims

Centres de compétence des épilepsies rares

Centre compétences	AP-HP Kremlin-Bicêtre, Paris	Dr Hélène Maurey
Centre compétences	AP-HP Trousseau, Paris	Dr Bénédicte Héron
Centre compétences	CHU Besançon	Dr Daniel Amsallem
Centre compétences	CHU Clermont-Ferrand	Dr Ganaëlle Remerand
Centre compétences	CHU Dijon Bourgogne	Dr Martine Lemesle Martin
Centre compétences	CHU Grenoble	Dr Laurent Vercueil
Centre compétences	CHU La Réunion (site Félix Guyon)	Dr Anne Perville
Centre compétences	CHU La Réunion (CHU Saint-Pierre)	Dr Valérie Trommsdorff
Centre compétences	CHU Limoges	Dr Cécile Laroche
Centre compétences	CHU Montpellier	Dr Danielle Cuntz
Centre compétences	CHU Nantes	Dr Arnaud Peyre
Centre compétences	CHU Nice	Pr Pierre Thomas
Centre compétences	CHU Reims	Dr Mélanie Jennesson-Lyver
Centre compétences	CHU Saint-Etienne	Dr Laure Mazzola
Centre compétences	CHRU Brest	Dr Jérémie Lefranc
Centre compétences	CHRU Tours	Dr Maximilien Périevier
Centre compétences	Hôpital Fondation Adolphe de Rothschild	Pr Emmanuel Raffo

DéfiScience - Filière nationale de santé maladies rares du développement cérébral et déficience intellectuelle

Animateur : Pr Vincent Des Portes
Tél : 04 27 85 54 58
Contact : ghe.defiscience@chu-lyon.fr
Site : <http://www.defiscience.fr/filiere/>

G2M - Filière nationale de santé maladies rares héréditaires du métabolisme

Animateur : Pr Pascale De Lonlay
Tél : 01 44 49 48 52
Contact : filiere.g2m@gmail.com
Site : <https://www.filiere-g2m.fr/>

Association sur le syndrome du déficit en GLUT1

Président : Mme Magali Sorret
Contact : asdglut1@gmail.com
Site : <https://asdglut1.wixsite.com/asdglut1>

Annexe 3. Techniques utilisées pour le diagnostic moléculaire

- Détection des mutations ponctuelles ou petites ins/del par séquençage sur panel NGS ou Sanger des 10 exons et jonctions intron/exon du gène *SLC2A1*.
- Détection d'une hémizygotie (grande délétion) possible par panel NGS avec étude des CNV, MLPA, FISH ou PCR quantitative.

Laboratoire de biologie médicale de référence : Laboratoire de Génétique Bichat-Claude Bernard (Étude du gène *SLC2A1* depuis 2005 et dépôt de dossier en avril 2018, méthode Sanger accréditée le 30 juillet 2018).

Le gène *SLC2A1* est également présent sur de nombreux panels NGS dont la liste est disponible sur ORPHANET :

- Panel du diagnostic de l'encéphalopathie par déficit en GLUT1 et diagnostic différentiel d'autres causes de l'épilepsie, l'ataxie épisodique et les dyskinésies paroxystiques (panel 11 gènes : *SLC2A1 + SCN1A, ADCY5, CACNA1A, ATP1A3, KCNA1, PRRT2, SCN2A, KCNQ2, SLC45A1, PURA*) à Paris, hôpital Bichat-Claude Bernard
- Panel de la déficience intellectuelle (Bordeaux, Strasbourg, Rouen, Marseille, Saint-Etienne, Lille, Paris Robert-Debré, Brest, Tours, Clermont-Ferrand, Poitiers)
- Panel du diagnostic du syndrome parkinsonien (Strasbourg)
- Panel du diagnostic de l'ataxie, la paraplégie spastique et les maladies neurodégénératives liées (Montpellier)
- Panel du diagnostic des syndromes avec microcéphalie (Robert-Debré, Paris)
- Panel de diagnostic de l'ataxie autosomique dominante (Lille)
- Panel de diagnostic de l'épilepsie (Marseille, Bron)
- Panel de diagnostic de l'encéphalopathie épileptique (Pitié-Salpêtrière, Paris)
- Panel de diagnostic de la dystonie (Marseille, Pitié-Salpêtrière, Paris)
- Panel du diagnostic de la déficience intellectuelle et des troubles du spectre autistique (Cochin, Paris)
- Panel du diagnostic des canalopathies paroxystiques du système nerveux central (Lariboisière, Paris)
- Panel du diagnostic de l'ataxie à début très précoce (Trousseau, Paris)

Laboratoire faisant le gène *SLC2A1* en Sanger seulement : Cerba

Limites techniques et d'interprétation :

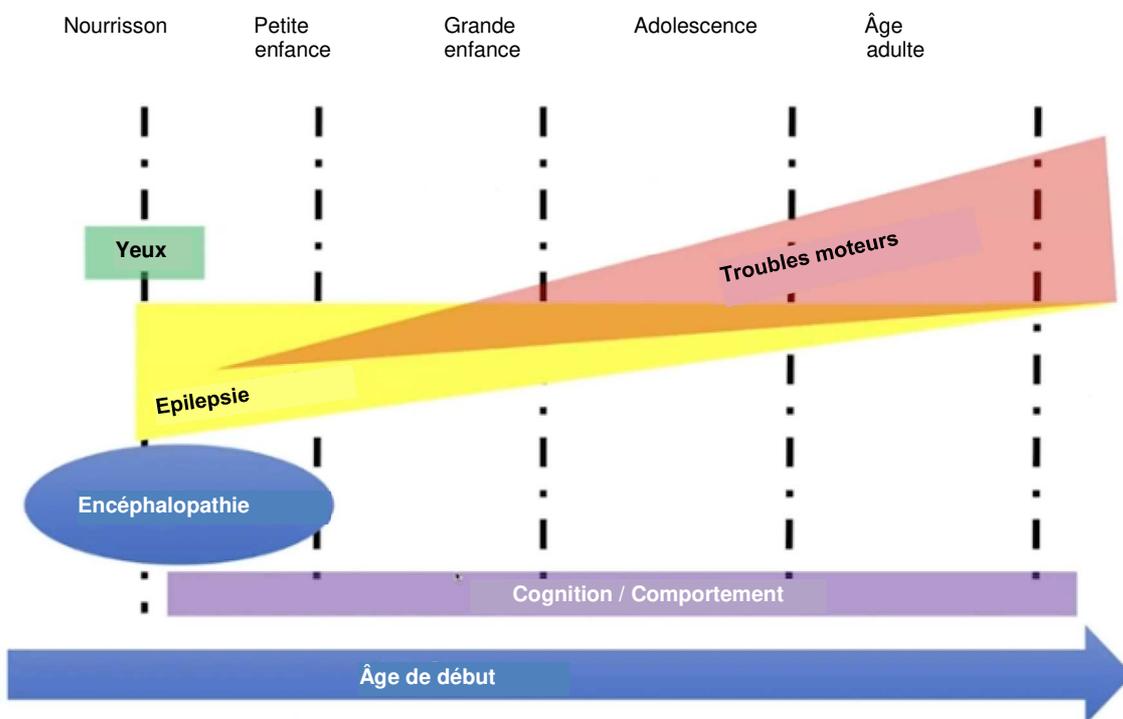
Le séquençage Sanger ne permet pas de détecter les grandes délétions hétérozygotes (état hémizygoté) qui représente 10% des mutations.

L'étude des CNV est nécessaire pour mettre en évidence une délétion hétérozygote lors du séquençage par panel NGS où gène *SLC2A1* présent. Tous les laboratoires ne font pas cette analyse.

Un variant de signification inconnue (classe 3) nécessite une étude de ségrégation et un test METAGLUT1 pour prouver sa causalité.

Annexe 4. Évolution des symptômes cliniques au cours de la vie

Le GLUT1-DS peut se manifester différemment en fonction de l'âge d'apparition des premiers symptômes.



Références bibliographiques

- [1] De Vivo DC, Trifiletti R, Jacobson R, Ronen G, Behmand B, Harik S. Defective Glucose Transport across the blood-brain barrier as a cause of persistent hypoglycorrhachia, seizures, and developmental delay. *Brief Reports. NEJM* 1991;325:703–9.
- [2] Klepper J, Akman C, Armeno M, Auvin S, Cervenka M, Cross HJ, et al. Glut1 Deficiency Syndrome (Glut1DS): State of the art in 2020 and recommendations of the international Glut1DS study group. *Epilepsia Open* 2020;5:354–65.
- [3] Orphanet. Syndrome de déficit en transporteur du glucose de type 1, forme classique 2021. <https://www.orpha.net> (accessed July 20, 2021).
- [4] Hanci I, Kamm C, Scholten M, Roncoroni LP, Weber Y, Krüger R, et al. Long-Term Effect of GPI-DBS in a Patient With Generalized Dystonia Due to GLUT1 Deficiency Syndrome. *Front Neurol* 2018;9:381.
- [5] Melnikova AM-E, Korff CM. Clinical Variability of GLUT1DS. *Pediatr Neurol Briefs* 2015;29:14.
- [6] Gras D, Roze E, Caillet S, Méneret A, Doummar D, Billette de Villemeur T, et al. GLUT1 deficiency syndrome: An update. *Rev Neurol (Paris)* 2014;170:91–9.
- [7] Leen WG, Klepper J, Verbeek MM, Leferink M, Hofste T, van Engelen BG, et al. Glucose transporter-1 deficiency syndrome: the expanding clinical and genetic spectrum of a treatable disorder. *Brain* 2010;133:655–70.
- [8] Ramm-Petersen A, Nakken KO, Skogseid IM, Randby H, Skei EB, Bindoff LA, et al. Good outcome in patients with early dietary treatment of GLUT-1 deficiency syndrome: results from a retrospective Norwegian study. *Dev Med Child Neurol* 2013;55:440–7.
- [9] Wang D, Pascual J, De Vivo D. Glucose Transporter Type 1 Deficiency Syndrome. In: Adam M, editor. *Inherit. Metab. Epilepsies*, Seattle (WA): Springer Publishing Company; 2002.
- [10] Akman CI, Yu J, Alter A, Engelstad K, De Vivo DC. Diagnosing Glucose Transporter 1 Deficiency at Initial Presentation Facilitates Early Treatment. *J Pediatr* 2016;171:220–6.
- [11] Kass HR, Winesett SP, Bessone SK, Turner Z, Kossoff EH. Use of dietary therapies amongst patients with GLUT1 deficiency syndrome. *Seizure* 2016;35:83–7.
- [12] Symonds JD, Zuberi SM, Stewart K, McLellan A, O'Regan M, MacLeod S, et al. Incidence and phenotypes of childhood-onset genetic epilepsies: a prospective population-based national cohort. *Brain* 2019;142:2303–18.
- [13] Pavitt S, Karamian AGS, Chattree G, Klotz J, Beres S. Teaching Video NeuroImages: Atypical Abnormal Eye Movements in PNPO-Related Epilepsy. *Neurology* 2021;96:e1927–e1927.
- [14] Akman CI, Provenzano F, Wang D, Engelstad K, Hinton V, Yu J, et al. Topography of brain glucose hypometabolism and epileptic network in glucose transporter 1 deficiency. *Epilepsy Res* 2015;110:206–15.
- [15] Pearson TS, Pons R, Engelstad K, Kane SA, Goldberg ME, De Vivo DC. Paroxysmal eye-head movements in Glut1 deficiency syndrome. *Neurology* 2017;88:1666–73.
- [16] Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010;51:1069–77.
- [17] Anaes, FFN, LFCE. Prise en charge des épilepsies partielles pharmaco-résistantes. Conférence de consensus Maison de l'Unesco – Paris. 2004.
- [18] Rossetti AO. Le traitement actuel des épilepsies chez l'adulte. *Rev Médicale Suisse* 2005:5.
- [19] Leen WG, Taher M, Verbeek MM, Kamsteeg EJ, van de Warrenburg BP, Willemsen MA. GLUT1 deficiency syndrome into adulthood: a follow-up study. *J Neurol* 2014;261:589–99.
- [20] Hao J, Kelly DI, Su J, Pascual JM. Clinical Aspects of Glucose Transporter Type 1 Deficiency: Information From a Global Registry. *JAMA Neurol* 2017;74:727.
- [21] van Gemert LA, Leen WG, Draaisma JM, Roeleveld N, Willemsen MA. Head circumference in glucose transporter 1 deficiency syndrome: Normal for individuals, abnormal as a group. *Eur J Paediatr Neurol EJPN Off J Eur Paediatr Neurol Soc* 2022;38:73–6.
- [22] De Vivo DC, Wang D. Glut1 deficiency: CSF glucose. How low is too low? *Rev Neurol (Paris)* 2008;164:877–80.
- [23] Leen WG, Wevers RA, Kamsteeg E-J, Scheffer H, Verbeek MM, Willemsen MA. Cerebrospinal Fluid Analysis in the Workup of GLUT1 Deficiency Syndrome: A Systematic Review. *JAMA Neurol* 2013;70:1440.
- [24] Gumus H, Bayram AK, Kardas F, Canpolat M, Çağlayan AO, Kumandas S, et al. The Effects of Ketogenic Diet on Seizures, Cognitive Functions, and Other Neurological Disorders in Classical Phenotype of Glucose Transporter 1 Deficiency Syndrome. *Neuropediatrics* 2015;46:313–20.
- [25] Klepper J. Absence of SLC2A1 mutations does not exclude Glut1 deficiency syndrome. *Neuropediatrics* 2013;44:235–6. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1336015>.

- [26] Liu Y-C, Lee JWA, Bellows ST, Damiano JA, Mullen SA, Berkovic SF, et al. Evaluation of non-coding variation in GLUT1 deficiency. *Dev Med Child Neurol* 2016;58:1295–302.
- [27] Willemsen MA, Vissers LE, Verbeek MM, van Bon BW, Geuer S, Gilissen C, et al. Upstream SLC2A1 translation initiation causes GLUT1 deficiency syndrome. *Eur J Hum Genet* 2017;25:771–4.
- [28] Leary LD, Wang D, Nordli DR, Engelstad K, De Vivo DC. Seizure characterization and electroencephalographic features in Glut-1 deficiency syndrome. *Epilepsia* 2003;44:701–7.
- [29] Akman CI, Engelstad K, Hinton VJ, Ullner P, Koenigsberger D, Leary L, et al. Acute hyperglycemia produces transient improvement in glucose transporter type 1 deficiency. *Annals of Neurology* 2010; 67(1):31–40.
- [30] Gras D, Cousin C, Kappeler C, Fung C-W, Auvin S, Essid N, et al. A simple blood test expedites the diagnosis of glucose transporter type 1 deficiency syndrome: New Diagnostic Test for GLUT1 Deficiency Syndrome. *Ann Neurol* 2017;82:133–8.
- [31] Metafora. Etude clinique METAGlut1. Newsletter N°13 2021.
- [32] Mochel F, Gras D, Luton MP, Nizou M, Giovannini D, Delattre C, et al. Prospective Multicenter Validation of a Simple Blood Test for the Diagnosis of Glut1 Deficiency Syndrome. *Neurology* 2023;100(23):e2360–e2373.
- [33] Dozières-Puyravel B, Zaman S, Petrou S, François L, Vuillaumier-Barrot S, Mochel F, et al. Usefulness of diagnostic tools in a GLUT1 deficiency syndrome patient with 2 inherited mutations. *Brain Dev* 2019;41:808–11.
- [34] Centre de référence des épilepsies rares de l'hôpital Robert Debré. Epilepsie myoclonique du nourrisson. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) 2019.
- [35] Kruer MC. Pediatric movement disorders. *Pediatr Rev* 2015;36:104–15; quiz 116, 129.
- [36] Chinnery PF. Mitochondrial Disorders Overview. 2000 Jun 8 [Updated 2014 Aug 14]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021.
- [37] Cano A, Ticus I, Chabrol B. Le syndrome de déficit en transporteur du glucose de type 1 (GLUT-1). *Rev Neurol (Paris)* 2008;164(11):896-901.
- [38] Klepper J, Willemsen M, Verrips A, Guertsen E, Herrmann R, Kutzick C, et al. Autosomal dominant transmission of GLUT1 deficiency. *Hum Mol Genet* 2001;10(1):63-8.
- [39] Brockmann K, Wang D, Korenke CG, von Moers A, Ho YY, Pascual JM, et al. Autosomal dominant glut-1 deficiency syndrome and familial epilepsy. *Ann Neurol* 2001;50(4):476-85.
- [40] Ho YY, Wang D, Hinton V, Yang H, Vasilescu A, Engelstad K, et al. Glut-1 deficiency syndrome: autosomal dominant transmission of the R126C missense mutation. *Ann Neurol* 2001a;50:S125.
- [41] Mullen SA, Suls A, De Jonghe P, Berkovic SF, Scheffer IE. Absence epilepsies with widely variable onset are a key feature of familial GLUT1 deficiency. *Neurology* 2010;75(5):432-40.
- [42] Bhatia KP. Paroxysmal dyskinesias. *Mov Disord* 2011;26(6):1157-65.
- [43] De Giorgis V, Masnada S, Varesio C, Chiappedi MA, Zanaboni M, Pasca L, et al. Overall cognitive profiles in patients with GLUT 1 Deficiency Syndrome. *Brain Behav* 2019;9:e01224.
- [44] Alter AS, Engelstad K, Hinton VJ, Montes J, Pearson TS, Akman CI, et al. Long-Term Clinical Course of Glut1 Deficiency Syndrome. *J Child Neurol* 2015;30:160–9.
- [45] Klepper J, Scheffer H, Leiendecker B, Gertsen E, Binder S, Leferink M, et al. Seizure control and acceptance of the ketogenic diet in GLUT1 deficiency syndrome: a 2- to 5-year follow-up of 15 children enrolled prospectively. *Neuropediatrics* 2005;36:302–8.
- [46] Klepper J, Leiendecker B, Bredahl R, Athanassopoulos S, Heinen F, Gertsen E, et al. Introduction of a ketogenic diet in young infants. *J Inherit Metab Dis* 2002;25:449–60.
- [47] Oguni H, Ito Y, Otani Y, Nagata S. Questionnaire survey on the current status of ketogenic diet therapy in patients with glucose transporter 1 deficiency syndrome (GLUT1DS) in Japan. *Eur J Paediatr Neurol EJPN Off J Eur Paediatr Neurol Soc* 2018;22:482–7.
- [48] Fujii T, Ito Y, Takahashi S, Shimono K, Natsume J, Yanagihara K, et al. Outcome of ketogenic diets in GLUT1 deficiency syndrome in Japan: A nationwide survey. *Brain Dev* 2016;38:628–37.
- [49] Ramm-Petersen A, Stabell KE, Nakken KO, Selmer KK. Does ketogenic diet improve cognitive function in patients with GLUT1-DS? A 6- to 17-month follow-up study. *Epilepsy Behav EB* 2014;39:111–5.
- [50] Ramm-Petersen A, Nakken KO, Haavardsholm KC, Selmer KK. GLUT1-deficiency syndrome: Report of a four-generation Norwegian family with a mild phenotype. *Epilepsy Behav EB* 2017;70:1–4.
- [51] Cordner ZA, Khambadkone SG, Boersma GJ, Song L, Summers TN, Moran TH, et al. Maternal high-fat diet results in cognitive impairment and hippocampal gene expression changes in rat offspring. *Exp Neurol* 2019;318:92–100.
- [52] Van der Louw EJTM, Williams TJ, Henry-Barron BJ, Olieman JF, Duvekot JJ, Vermeulen MJ, et al. Ketogenic diet therapy for epilepsy during pregnancy: A case series. *Seizure* 2017;45:198–201.

- [53] Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S, Ballaban-Gil KR, Christina Bergqvist AG, Blackford R, et al. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia Open* 2018;3:175–92.
- [54] Van der Louw E, van den Hurk D, Neal E, Leiendecker B, Fitzsimmon G, Dority L, et al. Ketogenic diet guidelines for infants with refractory epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol EJPJN Off J Eur Paediatr Neurol Soc* 2016;20:798–809.
- [55] HAS J. Epilepsies : prise en charge des enfants et des adultes. 2020.
- [56] Dozières-Puyravel B, Zaman S, Petrou S, François L, Vuillaumier-Barrot S, Mochel F, et al. Usefulness of diagnostic tools in a GLUT1 deficiency syndrome patient with 2 inherited mutations. *Brain Dev* 2019;41:808–11.
- [57] De Giorgis V, Teutonico F, Cereda C, Balottin U, Bianchi M, Giordano L, et al. Sporadic and familial glut1ds Italian patients: A wide clinical variability. *Seizure* 2015;24:28–32.
- [58] Amalou S, Gras D, Ilea A, Greneche M-O, Francois L, Bellavoine V, et al. Use of modified Atkins diet in glucose transporter type 1 deficiency syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2016;58:1193–9.
- [59] Kang H-C, Lee HS, You SJ, Kang DC, Ko T-S, Kim HD. Use of a Modified Atkins Diet in Intractable Childhood Epilepsy. *Epilepsia* 2007;48:182–6.
- [60] Kossoff EH, McGrogan JR, Bluml RM, Pillas DJ, Rubenstein JE, Vining EP. A Modified Atkins Diet Is Effective for the Treatment of Intractable Pediatric Epilepsy. *Epilepsia* 2006;47:421–4.
- [61] Kossoff EH, Dorward JL. The Modified Atkins Diet. *Epilepsia* 2008;49:37–41.
- [62] Ito Y, Oguni H, Ito S, Oguni M, Osawa M. A modified Atkins diet is promising as a treatment for glucose transporter type 1 deficiency syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2011;53:658–63.
- [63] Kitamura Y, Okumura A, Hayashi M, Mori H, Takahashi S, Yanagihara K, et al. Oxidative stress markers and phosphorus magnetic resonance spectroscopy in a patient with GLUT1 deficiency treated with modified Atkins diet. *Brain Dev* 2012;34:372–5.
- [64] Schoeler NE, Orford M, Vivekananda U, Simpson Z, Van de Bor B, Smith H, et al. K.Vita: a feasibility study of a blend of medium chain triglycerides to manage drug-resistant epilepsy. *Brain Commun* 2021.
- [65] Habarou F, Bahi-Buisson N, Lebigot E, Pontoizeau C, Abi-Warde MT, Brassier A, et al. Ketone Bodies as a Possible Adjuvant to Ketogenic Diet in PDHc Deficiency but Not in GLUT1 Deficiency. In: Morava E, Baumgartner M, Patterson M, Rahman S, Zschocke J, Peters V, editors. *JIMD Rep. Vol. 38, vol. 38*, Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2017, p. 53–9.
- [66] Hainque E, Gras D, Meneret A, Atencio M, Luton M-P, Barbier M, et al. Long-term follow-up in an open-label trial of triheptanoin in GLUT1 deficiency syndrome: a sustained dramatic effect. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019;90:1291–3.
- [67] Hainque E, Meneret A, Gras D, Atencio M, Luton M-P, Barbier M, et al. Transition from ketogenic diet to triheptanoin in patients with GLUT1 deficiency syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020;91:444–5.
- [68] Mochel F, Hainque E, Gras D, Adanyeguh IM, Caillet S, Héron B, et al. Triheptanoin dramatically reduces paroxysmal motor disorder in patients with GLUT1 deficiency. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87:550–3.
- [69] Pascual JM, Liu P, Mao D, Kelly DI, Hernandez A, Sheng M, et al. Triheptanoin for glucose transporter type I deficiency (G1D): modulation of human ictogenesis, cerebral metabolic rate, and cognitive indices by a food supplement. *JAMA Neurol* 2014;71:1255–65.
- [70] Striano P, Auvin S, Collins A, Horvath R, Scheffer IE, Tzadok M, et al. A randomized, double-blind trial of triheptanoin for drug-resistant epilepsy in glucose transporter I deficiency syndrome (Glut1DS). *Epilepsia* 2022.
- [71] Pong AW, Geary BR, Engelstad KM, Natarajan A, Yang H, De Vivo DC. Glucose transporter type I deficiency syndrome: epilepsy phenotypes and outcomes. *Epilepsia* 2012;53:1503–10.
- [72] Takahashi S, Ohinata J, Suzuki N, Amamiya S, Kajihama A, Sugai R, et al. Molecular analysis and anticonvulsant therapy in two patients with glucose transporter 1 deficiency syndrome: a successful use of zonisamide for controlling the seizures. *Epilepsy Res* 2008;80:18–22.
- [73] Hully M, Vuillaumier-Barrot S, Le Bizec C, Boddaert N, Kaminska A, Lascelles K, et al. From splitting GLUT1 deficiency syndromes to overlapping phenotypes. *Eur J Med Genet* 2015;58:443–54.
- [74] Málaga I, Avila A, Primeaux S, Park JY, Pascual JM. A concise study of acetazolamide in glucose transporter type 1 deficiency (G1D) epilepsy. *Epilepsia* 2023;64(9):e184-e189.
- [75] Ho Y-Y, Yang H, Klepper J, Fischbarg J, Wang D, De Vivo DC. Glucose Transporter Type 1 Deficiency Syndrome (Glut1DS): Methylxanthines Potentiate GLUT1 Haploinsufficiency In Vitro. *Pediatr Res* 2001;50:254–60.
- [76] Klepper J, Fischbarg J, Vera JC, Wang D, de Vivo DC. GLUT1-Deficiency: Barbiturates Potentiate Haploinsufficiency in Vitro. *Pediatr Res* 1999;46:677–677.
- [77] Klepper J, Flörcken A, Fischbarg J, Voit T. Effects of anticonvulsants on GLUT1-mediated glucose transport in GLUT1 deficiency syndrome in vitro. *Eur J*

Pediatr 2003;162:84–9.

[78] Tang M, Gao G, Rueda CB, Yu H, Thibodeaux DN, Awano T, et al. Brain microvasculature defects and Glut1 deficiency syndrome averted by early repletion of the glucose transporter-1 protein. *Nat Commun* 2017;8:14152.

[79] Tang M, Park SH, Vivo DCD, Monani UR. Therapeutic strategies for glucose transporter 1 deficiency syndrome. *Ann Clin Transl Neurol* 2019;6:1923–32.

[80] Nakamura S, Muramatsu S, Takino N, Ito M, Jimbo EF, Shimazaki K, et al. Gene therapy for Glut1-deficient mouse using an adeno-associated virus vector with the human intrinsic GLUT1 promoter. *J Gene Med* 2018;20:e3013.

[81] Heussinger N, Della Marina A, Beyerlein A, Leiendecker B, Hermann-Alves S, Dalla Pozza R, et al. 10 patients, 10 years - Long term follow-up of cardiovascular risk factors in Glut1 deficiency treated with ketogenic diet therapies: A prospective, multicenter case series. *Clin Nutr Edinb Scotl* 2018;37:2246–51.

[82] Rauchenzauner M, Klepper J, Leiendecker B, Luef G, Rostasy K, Ebenbichler C. The ketogenic diet in children with Glut1 deficiency syndrome and epilepsy. *J Pediatr* 2008;153:716–8.

[83] Lee PR, Kossoff EH. Dietary treatments for epilepsy: Management guidelines for the general practitioner. *Epilepsy Behav* 2011;21:115–21.

[84] Alter AS, Engelstad K, Hinton VJ, Montes J, Pearson TS, Akman CI, et al. Long-Term Clinical Course of Glut1 Deficiency Syndrome. *J Child Neurol* 2015;30:160–9.

[85] Bertoli S, Trentani C, Ferraris C, De Giorgis V, Veggiotti P, Tagliabue A. Long-term effects of a ketogenic diet on body composition and bone mineralization in GLUT-1 deficiency syndrome: a case series. *Nutrition* 2014;30(6):726-8.

[86] Cervenka MC, Henry BJ, Felton EA, Patton K, Kossoff EH. Establishing an Adult Epilepsy Diet Center: Experience, efficacy and challenges. *Epilepsy Behav* 2016;58:61-8.

[87] Cervenka MC, Patton K, Eloyan A, Henry B, Kossoff EH. The impact of the modified Atkins diet on lipid profiles in adults with epilepsy. *Nutr Neurosci* 2016;19(3):131-7.

[88] McDonald TJW, Ratchford EV, Henry-Barron BJ, Kossoff EH, Cervenka MC. Impact of the modified Atkins diet on cardiovascular health in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2018 Feb;79:82-86.

[89] Kverneland M, Molteberg E, Iversen PO, Veierød MB, Taubøll E, Selmer KK, Nakken KO. Effect of modified Atkins diet in adults with drug-resistant focal epilepsy: A randomized clinical trial. *Epilepsia* 2018;59(8):1567-1576.

[90] Bhanpuri NH, Hallberg SJ, Williams PT, McKenzie AL, Ballard KD, Campbell WW, et al. Cardiovascular disease risk factor responses to a type 2 diabetes care model including nutritional ketosis induced by sustained carbohydrate restriction at 1 year: an open label, non-randomized, controlled study. *Cardiovasc Diabetol* 2018;17(1):56.

[91] Hallberg SJ, McKenzie AL, Williams PT, Bhanpuri NH, Peters AL, Campbell WW, et al. Effectiveness and Safety of a Novel Care Model for the Management of Type 2 Diabetes at 1 Year: An Open-Label, Non-Randomized, Controlled Study. *Diabetes Ther* 2018;9(2):583-612.