

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

DÉFICIT EN TRANSPORTEUR DE GLUCOSE GLUT1

Argumentaire



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

Septembre 2024

Cet argumentaire a été élaboré par le Centre de référence des épilepsies rares de l'hôpital Robert-Debré. Il a servi de base au PNDS « Déficit en transporteur de glucose GLUT1 ». Le PNDS est téléchargeable sur le site du Centre de référence et de la Filière DéfiScience.

Sommaire

Sommaire	2
Liste des abréviations	3
Préambule	4
Méthodes de travail	4
1. Rédaction du PNDS.....	4
Argumentaire	4
1. Recherche documentaire.....	4
1.1 Critères de sélection des articles.....	4
1.2 Sélection des sources et articles	5
Tableau bibliographique.....	6
1. Etudes de cohortes.....	6
Annexe 1. Liste des participants	33
Annexe 2. Coordonnées du (des) centre(s) de référence, de compétence et de(s) (l')association(s) de patients.....	34
Annexe 5. Tableau bibliographique	36
Références bibliographiques	36

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

Préambule

Le protocole national de diagnostic et de soins sur l'épilepsie myoclonique du nourrisson 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).

Le présent argumentaire (partie 2) comporte l'ensemble des données bibliographiques identifiées et analysées pour la rédaction du PNDS.

Des Informations complémentaires sont disponibles sur le site internet de la filière DéfiScience, Maladies rares du neurodéveloppement <http://www.defiscience.fr>

Ainsi que sur le site internet du Centre de référence des épilepsies rares de l'hôpital Robert-Debré <http://epilepsie-robertdebre.aphp.fr/centre-de-reference-des-epilepsies-rares/>.

Méthode de travail

1. Rédaction du PNDS

Après une analyse pertinente et une synthèse de la littérature médicale et scientifique internationale, une première version du PNDS a été réalisée par un Groupe de travail multidisciplinaire (neuropédiatres, neurologues, généticiens) sous la coordination du Centre de référence des épilepsies rares de l'hôpital Robert-Debré (Pr Stéphane Auvin, Service de neurologie pédiatrique).

Cette première version du PNDS a été soumise à relecture et modifications libres à un Groupe de lecture, composé de représentants-experts des Centres de référence épilepsies rares, de professionnels de santé d'origine géographique ou d'écoles de pensée diverses, d'autres professionnels concernés et de représentants d'associations de patients et d'usagers. Le groupe de lecture a donné un avis sur le fond et la forme du document, et plus particulièrement sur la lisibilité et l'applicabilité du PNDS. Les commentaires du groupe de lecture ont ensuite été analysés, discutés et intégrés par le groupe de rédaction permettant d'aboutir à la version finale du PNDS.

Le PNDS présenté est donc le fruit de ce travail collégial.

Argumentaire

1. Recherche documentaire

1.1 Critères de sélection des articles

- Recommandations de bonnes pratiques
- Articles de revue
- Séries de cas d'au moins 5 patients (sauf pour les cohortes et données cliniques portant sur l'efficacité des traitements diététiques - régime cétogène + Atkins - et non diététiques)
- Articles en anglais et en français

La plupart des articles sont des études rétrospectives de séries de cas. Afin de faciliter la lecture, les articles ont été référencés dans chacune des sous-sections suivantes :

- Cohortes et données sur la physiopathologie et la présentation clinique de la maladie

- Cohortes et données cliniques portant sur l'efficacité des traitements diététiques (régime cétogène + Atkins)
- Cohortes et données cliniques portant sur l'efficacité des traitements non diététiques
- Questionnaires

1.2 Sélection des sources et articles

Le déficit en transporteur de glucose GLUT1 (GLUT1-DS) a été décrit pour la première fois en 1991.

- Nombre de références Pubmed sur le GLUT1-DS entre 1991 et 2024 : 91

Sources consultées	Bases de données : PubMed HAS Orphanet
Période de recherche	1991-2024
Langues retenues	Anglais, Français
Mots clés utilisés	GLUT1-DS GLUT1 Deficiency Glucose transporter type 1 deficiency Glucose transporter type 1 deficiency syndrome De Vivo syndrome
Nombre d'études recensées	424
Nombre d'études retenues	91

Les articles ont été sélectionnés selon leur pertinence, langue, date de publication, journal éditeur, équipe ou équipes d'auteurs. Nous avons regroupé les articles sélectionnés par études de cohortes portant sur la physiopathologie et la présentation clinique de la maladie et sur l'efficacité des traitements diététiques (régime cétogène + Atkins) et non diététiques. Le tableau ci-dessous présente les références de ces articles et des résumés de leurs résultats principaux.

Tableau bibliographique

1. Etudes de cohorte

Cohortes et données sur la physiopathologie et la présentation clinique de la maladie		
Article	Population	Principaux résultats/Éléments de conclusion
Akman <i>et al</i> (2016) Diagnosing glucose transporter 1 deficiency at initial presentation facilitates early treatment, <i>The Journal of Pediatrics</i> , 171:220-6 Etats-Unis	Analyse rétrospective d'une série de 133 cas de déficit en transporteur de type GLUT1 chez des enfants âgés de 8 à 11 mois inclus entre 1989 et 2012 (données provenant de la cohorte du Centre médical de l'université de Columbia, Etats-Unis).	Age moyen au moment du diagnostic : 7,1 ans (0,2 à 31 ans). Concentration du glucose dans le liquide céphalorachidien (LCR glucose, glycorachie) : 32 ± 48 mg/dL (de 14 à 54 mg/dL, données non disponibles chez 5 patients). 4 patients avec glycorachie >40 mg/dL (41- 54 mg/dL). Age moyen du 1er événement : 8,2 mois $\pm$ 11,9 mois. Premiers symptômes avant l'âge de 6 mois chez 91 patients (68%), avant l'âge de 2 ans chez 33 patients de plus (25%) et seulement après l'âge de 2 ans chez 9 patients (7%). 128 (96%) patients avec symptômes moteurs et 39 (29%) avec des modifications du comportement. Les crises épileptiques (absences, myoclonies, chute de la tête, accès tonique, clonies et crises généralisées tonico-cloniques) sont le 1er événement le plus courant (81, 61%), suivies de mouvements oculaires anormaux (51, 38%), de modifications du tonus et de la force musculaire (30, 22%), de troubles respiratoires (22, 16%) et de mouvement anormaux (15, 11%). Age de début des crises épileptiques : $8,5 \pm 10,5$ mois. 51 patients (63%) ont eu des crises avant l'âge de 6 mois dont 25 (31%) avant l'âge de 3 mois. A l'inverse, seuls 7 patients (8,6%) ont eu une première crise épileptique après l'âge de 2 ans. Les mouvements oculaires anormaux, le taux de glucose dans le liquide céphalorachidien et des scores neurologiques plus faibles (échelle de Columbia) sont associés à un début plus précoce du 1er événement. Pas de corrélation entre l'âge du 1er événement et le passage intra-érythrocytaire du glucose ou le type de mutation. Un début précoce du régime cétogène contrôle les crises et protège le développement cérébral. Le régime cétogène devrait être commencé le plus tôt possible et maintenu au moins jusqu'à l'adolescence. Le diagnostic précoce et le traitement immédiat sont importants pour améliorer le devenir à long terme des enfants.

Pearson <i>et al</i> (2017) Paroxysmal eye-head movements in Glut1 deficiency syndrome, <i>Neurology</i>, 88(17):1666-1673 Etats-Unis	Analyse rétrospective focalisée sur les mouvements oculaires d'une série de 32 patients issus d'une cohorte de 101 cas e déficit en transporteur de type GLUT1 inclus entre 1989 et 2014 (données provenant de la cohorte du Centre médical de l'université de Columbia, Etats-Unis).	32/101 (32%) patients avec mouvements oculaires paroxystiques anormaux. Description sur une longue durée chez 18 patients. Début épisodes avant l'âge de 6 mois chez 15/18 patients (83%), précédés de crises d'épilepsie chez 10/16 patients (63%). Arrêt mouvements oculaires, avec ou sans traitement, à 6 ans chez 7/8 patients. Episodes généralement brefs : < 5 minutes chez 9 patients et < 1 minute chez 4). 1 patient avec de rares épisodes durant jusqu'à 1h. Fréquence variable des épisodes : de 1 à 2/jour chez 2 patients à 10 épisodes/jour chez 1 patient. Mouvements oculaires rapides, multi-directionnels, souvent accompagnés de mouvements de tête dans la même direction. Mouvements oculaires séparés par des intervalles de fixation de 200 à 800 ms. Les auteurs suggèrent que cela constitue un symptôme précoce de déficit en transporteur de type GLUT1 chez le nourrisson : mouvements oculaires et de tête paroxystiques ou "saccades aberrantes du regard". Amélioration mouvements oculaires suite au régime cétogène chez 2 patients. 1 patient a débuté le régime à 7 ans : amélioration crises, événements neurologiques paroxystiques, comportement, attention et capacités motrices et linguistiques. L'autre patient a débuté le régime à 29 mois : disparition des crises épileptiques et arrêt des antiépileptiques à 3,5 ans. A 10 ans, ataxie modérée et difficultés de coordination motrice, d'apprentissage et d'attention. Chez 3 patients, résolution spontanée des épisodes avant le début du régime. 6 patients traités par antiépileptiques : amélioration des épisodes chez 1 patient, 3 patients réponses aux antiépileptiques pas claires et 2 patients aucun bénéfice. 16/18 patients de cette cohorte avec crises d'épilepsie. 10/16 avec épisodes mouvements oculaires avant leur première crise. Latence entre début mouvements oculaires et 1ère crise épileptiques chez ces 10 patients : 1 à 21 mois.
--	--	---

Mullen <i>et al</i> (2010) Absence epilepsies with widely variable onset are a key feature of familial GLUT1 deficiency, <i>Neurology</i>, 75(5):432-40 Australie	Etude clinique de 2 familles portant sur 15 patients (famille A n=9 sur 3 générations ; famille B n=6 sur 2 générations) porteurs de mutations du gène <i>SLC2A1</i> et présentant une épilepsie absences à début précoce.	Les 2 familles montrent une hérédité dominante de l'épilepsie et présentent des mutations faux-sens du gène <i>SLC2A1</i>. Il y a 2 porteurs sains. 12/15 sujets présentant des mutations du gène <i>SLC2A1</i> sont atteints d'épilepsie. Les absences sont le type de crise le plus répandu (10/12), avec une apparition entre 3 et 34 ans. Les phénotypes d'épilepsie varient considérablement : épilepsie généralisée idiopathique (EGI) avec absences (8/12), épilepsie myoclonique-astatique (2/12) et épilepsie focale (2/12). La dyskinésie paroxystique induite par l'effort est présente chez 7 patients. 2/15 patients présentent un déficit intellectuel léger et 2/15 montrent une légère ataxie. Le GLUT1-DS est une cause monogénique importante d'épilepsies absences dont les manifestations s'étendent de la petite enfance à l'âge adulte. Le spectre phénotypique du GLUT1-DS est large. Le diagnostic du GLUT1-DS a d'importantes implications en matière de traitement et de conseil génétique.
--	---	---

Akman <i>et al</i> (2010) Acute hyperglycemia produces transient improvement in glucose transporter type 1 deficiency, <i>Annals of Neurology</i>, 67(1):31-40 Etats-Unis	Etude prospective d'une série de 13 cas de déficit en transporteur de type GLUT1 âgés de 6,5 ans à 32,9 ans (données provenant de la cohorte du Centre médical de l'université de Columbia, Etats-Unis) afin d'évaluer la fonction cérébrale et l'homéostasie glucidique systémique durant l'hyperglycémie aigüe.	Hypoglycorachie chez tous les patients (32.5 ± 1.7 mg/dl). 11 patients avec mutations <i>SCL2A1</i> et 1 patient avec une mutation du gène <i>T295M</i>. 12 patients avec crises d'épilepsie dans les premières années de vie et 1 sans épilepsie, 10 avec ataxie, 7 avec microcéphalie, 10 avec retard de langage et 5 avec retard moteur. Test de 5h de tolérance au glucose oral chez 13 patients atteints de déficit en transporteur de type GLUT1 afin d'évaluer la fonction cérébrale et l'homéostasie glucidique systémique via des prises de sang répétées durant l'hyperglycémie aigüe. Profil glycémique et réponse insulinaire normaux durant le test de tolérance au glucose oral. Suite à la charge de glucose, amélioration transitoire des crises épileptiques cliniques et de l'EEG, avec la meilleure amélioration dans les 30 premières minutes et continuant jusqu'à 180 minutes. Après ce laps de temps, les crises cliniques reviennent et l'EEG empire. Améliorations transitoires de l'attention, la coordination de la motricité fine et le bien-être, sans changement concernant la mémoire.
--	--	---

Brockmann <i>et al</i> (2001) Autosomal dominant glut-1 deficiency syndrome and familial epilepsy, <i>Annals of Neurology</i>, 50(4):476- 85 Etats-Unis	Etude clinique et génétique d'une famille de 5 patients atteints de GLUT1-DS sur 3 générations.	Les membres de la famille affectés ont manifesté des crises d'épilepsie légères à sévères, un retard de développement, une ataxie, une hypoglycorachie et une diminution de l'absorption du 3-O-méthyl-D- glucose par les érythrocytes. La fréquence et la gravité des crises sont aggravées par le jeûne et répondent à une charge en hydrates de carbone. L'immunoréactivité du Glut-1 dans les membranes érythrocytaires est normale. Une mutation hétérozygote R126H a été identifiée chez les 3 patients ayant réalisé une analyse génétique, 2 frères (génération 3) et leur mère (génération 2). La sœur et son père étaient cliniquement et génotypiquement sains. Ces études démontrent la pathogénicité de la mutation faux-sens R126H et la transmission autosomale dominante du GLUT1-DS.
--	--	--

Cohortes et données cliniques portant sur l'efficacité des traitements diététiques (régime cétogène + Atkins)

Article	Population	Principaux résultats/Éléments de conclusion
Hao <i>et al</i> (2017) Clinical aspects of glucose transporter type 1 deficiency, <i>JAMA Neurology</i> , 74(6):727-732 Etats-Unis	Analyse d'une série de 181 cas de déficit en transporteur de type GLUT1 chez des patients âgés de 0 à 65 ans inclus entre 2013 et 2016 et suivis pour une durée moyenne de 3,11 ans (données issues d'un registre mondial).	Majorité des phénotypes : troubles moteurs, crises absences (typiques et atypiques), et épilepsies myocloniques et généralisées. Faisabilité de thérapies alimentaires efficaces autres que le régime cétogène (régime Atkins modifié): 54/77 (70,1%) patients sous régime cétogène (8 ratio $\leq 2:1$, 10 ratio 2,5:1, 14 ratio 3:1, 10 ratio 3,5:1 et 8 ratio $\geq 4:1$), 13/77 (16,9%) patients sous régime Atkins modifié et 10/77 (13%) patients sous un autre type de régime (régime alimentaire à faible indice glycémique et ses variantes). 1/4 des cas avec anomalies IRM de la substance blanche. Effet favorable du diagnostic et traitement précoce, quels que soient la modalité de traitement et le type de mutation. 71/90 patients (78,9%) diagnostiqués avant ou à l'âge de 3 ans. L'âge de diagnostic est le facteur le plus important pour le devenir : efficacité complète du traitement chez 81,3% des patients dont le diagnostic a été fait entre 0 et 2 ans, et 55,6% des patients dont le diagnostic a été fait après 3 ans. Incidence élevée d'effets indésirables de certains médicaments notamment benzodiazépine et barbituriques. Antiépileptiques inefficaces, voire avec un impact négatif. Le régime cétogène traite les symptômes épileptiques et non épileptiques (64,5% d'efficacité pour les patients épileptiques et 68,4% pour les patients sans épilepsie). Efficacité du régime cétogène, du régime Atkins modifié ou du régime alimentaire à faible indice glycémique chez 2/3 des patients. Suite au régime cétogène ou Atkins modifié, 31% des patients témoignent encore d'une efficacité incomplète. Un ratio plus important du régime cétogène améliore son efficacité. Nécessité de nouveaux médicaments pour les patients non répondeurs aux régimes.

Pong <i>et al</i> (2012) Glucose transporter type I deficiency syndrome: epilepsy phenotypes and outcomes, <i>Epilepsia</i>, 53(9):1503-10 Etats-Unis	Analyse rétrospective d'une série de 87 cas de déficit en transporteur de type GLUT1 chez des patients âgés de 3 mois à 35 ans inclus entre 1989 et 2010 (données provenant de la cohorte du Centre médical de l'université de Columbia, Etats-Unis) afin de décrire les différents phénotypes de l'épilepsie chez ces patients.	78/87 (90%) avec épilepsie à début moyen à 8 mois. Epilepsies mixtes chez 68% des patients (53/78) : crises tonico-cloniques généralisées (53%), crises absences (49%), crises partielles complexes (focale avec altération de conscience) (37%), crises myocloniques (27%), crises entraînant des chutes (26%), crises toniques (12%), crises partielles simples (focale sans altération de la conscience) (3%) et spasmes épileptiques (3%). 48/78 (62%) libres de crises avec le temps. 1ère description de 2 cas de GLUT-1DS avec spasmes épileptiques à début infantile. Anomalies électrophysiologiques (EEG) variables (13 patients (17%) sur 75 avec résultats normaux). 82% (64/78) des patients sous régime cétogène : 67% (41/61) sans crises, 31/41 (83%) sans crises sous régime et après arrêt de leurs antiépileptiques. 68% des patients sans crise (28/41) après une semaine et 76% (31/41) après un mois. 2 patients n'ont pas réussi à être libres de crises sous régime cétogène mais ont vu des améliorations notables. 4 ans est l'âge moyen du début du régime et la durée moyenne est de >5 ans. Régime cétogène modifié (rapport lipides/glucides moins strict que le régime standard) suivi par 4 patients : pour 2 patients initialement libres de crises sous régime standard, 1 resta libre de crises et 1 non, 1 autre patient libre de crises après l'échec d'un traitement par phénobarbital et un dernier patient est réfractaire au régime standard et modifié. 13/78 familles ont eu du mal à respecter le régime cétogène mais parmi ces 13 familles, 5 patients quand même libres de crises. Même un régime imparfait semble donc être bénéfique. Suite au régime, 1 seul patient a eu une pancréatite hémorragique. Sur 78 patients avec épilepsie, 94% (73/78) ont été traités par au moins un antiépileptique. Le phénobarbital et l'acide valproïque sont les antiépileptiques les plus utilisés. 7 patients sans crises avec antiépileptiques à large spectre (topiramate, lamotrigine et valproate). 6/7 patients n'ont pas répondu au phénobarbital. Pas assez de preuves pour recommander certains antiépileptiques comme alternative au régime cétogène. Un diagnostic et début du régime cétogène précoce sont importants pour le traitement des enfants GLUT1-DS avec épilepsie. L'utilisation d'antiépileptiques semble inutile.
--	---	--

Hully <i>et al</i> (2015) From splitting GLUT1 deficiency syndromes to overlapping phenotypes, <i>European Journal of Medical Genetics</i>, 58(9):443-54 France	Analyse rétrospective d'une série de 58 patients avec déficit en transporteur de type GLUT1 âgés de 6 mois à 36 ans inclus entre 2006 et 2012 (données provenant du laboratoire diagnostique de l'Hôpital Bichat – Claude Bernard, APHP, Paris, France).	53 mutations ponctuelles et 5 délétions du gène <i>SLC2A1</i>. Phénotype classique chez la plupart des patients (87.5%) avec déficit intellectuel (41.7%), épilepsie (75%) ou troubles moteurs (29%) comme premiers symptômes à l'âge moyen de 7,5 mois. Retard diagnostic chez la plupart des cas (âge moyen de diagnostic : 8 ans et 5 mois). Différence entre patients avec ou sans mutations : sensibilité à l'exercice. Patients avec crises myocloniques (52%) évoluent vers un déficit intellectuel et des troubles moteurs plus sévères comparés aux patients avec absences (38%). Avant le diagnostic, 65% des patients ont été traités par au moins 2 antiépileptiques : 74% par valproate, puis benzodiazépines (48%), lamotrigine (30%) et lévétiracétam (22%). Aucun antiépileptique n'a réduit la fréquence des crises. Avec le régime cétogène, 79% des patients n'ont plus de crises ou en ont moins. 11 patients ont pu arrêter ou diminuer les antiépileptiques. Troubles moteurs dans tous les cas : dystonie (83%), chorée (25%), ataxie (88%) avec syndrome cérébelleux cinétique (75%), touchant l'aire buccofaciale (75%) et les mouvements des yeux (75%). Sous régime cétogène, la fréquence et la sévérité des troubles moteurs diminuent (73%) et les capacités motrices s'améliorent (77%). 92% des patients avec troubles moteurs et cognitifs. Améliorations cognitives et comportementales sous régime cétogène (68%).
--	---	--

De Giorgis <i>et al</i> (2019) Overall cognitive profiles in patients with GLUT1 deficiency syndrome, <i>Brain and Behavior</i>, 9(3):e01224 Italie	Analyse rétrospective d'une série de 25 cas de déficit en transporteur de type GLUT1 chez des patients âgés de 3,7 à 40 ans inclus entre 2007 et 2016 (données provenant de la Fondazione Istituto Neurologico Nazionale C. Mondino, Pavie, Italie).	25 patients (7 hommes, 18 femmes). Ratio glycorachie/glucose sanguin : 0,5 (de 0,34 à 0,73). 22/25 patients ont suivi un régime cétoène classique (4:1, 3:1 ou 2:1) avec un bon suivi du régime et pas d'effets secondaires graves, avec des résultats positifs sur l'épilepsie chez 81% des patients (17/21 libres de crises) et sur les mouvements involontaires (disparition chez 84%, 16/19). A T0, selon l'échelle d'intelligence de Weschler, le QI moyen est de 61 (de 40 à 99) : 5/25 QI normal (moyenne de 95,4), 6/25 borderline (moyenne de 78), 7/25 avec un déficit intellectuel léger (moyenne de 57,57) et 7/25 avec un déficit modéré à sévère (moyenne de 45,14). Le QI verbal moyen (QIV) est de 66 et le QI de performance (QIP) de 68. Après 18 mois de suivi (T1) sous régime cétoène, les données cognitives de 14 patients sont disponibles. Le QI moyen s'est amélioré, passant de 55,5 à 58, le QIV moyen s'est également amélioré passant de 64 à 73,5 et le QIP moyen est resté stationnaire (de 58,5 à 58,5). 1 patient est passé d'un QI borderline à un QI normal, 2 patients sont passés d'un déficit intellectuel léger à un QI borderline et 2 patients sont passés d'un déficit intellectuel modéré à un déficit léger. Il existe une corrélation entre le ratio glycorachie /glucose sanguin et le QI : un ratio plus élevé de glycorachie/glucose sanguin entraîne une amélioration du QI moyen et du QIV moyen entre T0 et T1. Plus le régime cétoène a été introduit tardivement chez les patients, moins le QI est élevé. Les patients les plus jeunes à T0 avaient un QI plus élevé et une meilleure amélioration de leur QI à T1. 6 patients ont suivi le régime cétoène pendant 36 mois (T2). Tous ont vu une amélioration de leur QI, QIV et QIP. Les patients avec un très faible ratio glycorachie /glucose sanguin à T0 n'ont pas vu leur QI s'améliorer à T1, mais ont vu leur QI s'améliorer sous régime cétoène sur le long terme à T2, particulièrement pour le QIV (+28 points).
--	---	--

De Giorgis <i>et al</i> (2015) Sporadic and familial glut1ds Italian patients: a wide clinical variability, <i>Seizure</i>, 24:28-32 Italie	Analyse rétrospective d'une série de 22 cas de déficit en transporteur de type GLUT1 chez des patients âgés de 2 à 57 ans inclus entre 2006 et 2014 (données provenant d'instituts italiens).	11 cas sporadiques : 5 (45%) avec microcéphalie, 8 (73%) avec déficit intellectuel (dont 3 sévères), 6 (55%) épilepsies pharmacorésistantes, 10 (91%) avec troubles moteurs, 55% avec dysarthrie et 45% avec spasticité. L'épilepsie est le signe clinique principal et le premier signe. Début épilepsie 1ères années de vie (24 mois en moyenne). 11 cas familiaux : 2 patients avec microcéphalie (18%), 3 avec déficit intellectuel (27%), 9 avec épilepsie (87%, début entre 8 et 74 mois, moyenne de 52,3 mois), 1 avec pharmacorésistance, 8 avec troubles moteurs (73%). Début plus précoce de l'épilepsie et déficit intellectuel plus prononcé chez les cas sporadiques avec mutation <i>de novo</i> du gène <i>SLC2A1</i> que chez les cas familiaux. Pas de différence concernant les troubles moteurs. Trouble moteur le plus courant : dyskinésie paroxystique induite par l'exercice. Manifestation clinique variable et hétérogène, avec quelques patients asymptomatiques ou avec des symptômes minimes, chez les cas familiaux. Questionnement sur l'existence de phénotype "modéré" ? 13 patients sous régime cétogène (10 sporadiques, 3 familiaux) au ratio 3:1, puis réduction du ratio si possible avec la même efficacité thérapeutique. Disparition de la dyskinésie paroxystique induite par l'exercice en quelques semaines. Légère amélioration des troubles moteurs chez 3 patients. Disparition des anomalies focales et/ou généralisées à l'EEG chez 8 patients sur 10 (80%) + disparition des crises chez 2 patients avec crises cliniques lors de l'inclusion dans l'étude. Après approximativement 1 an de régime, 7 patients n'ont plus besoin d'antiépileptiques. Perception par les patients ou parents d'une amélioration de la fonction cognitive, de l'attention et de l'activité avec le régime cétogène chez 5 patients (37%). Amélioration du QI chez 1 patient (non significatif mais augmentation de 79 à 89 sur l'échelle d'intelligence de Weschler pour enfants) après 2 ans de régime. L'amélioration clinique a été maintenue dans le temps sous régime cétogène chez tous les patients sauf 1. Les auteurs recommandent que le régime cétogène soit permanent.
--	--	--

Leary <i>et al</i> (2003) Seizure characterization and electro-encephalographic features in GLUT1 deficiency syndrome, <i>Epilepsia</i>, 44(5):701-7 Etats-Unis	Analyse rétrospective d'une série de 20 cas de déficit en transporteur de type GLUT1 chez des enfants âgés de 4 semaines à 18 mois (données provenant de la cohorte du Centre médical de l'université de Columbia, Etats-Unis) afin de caractériser le type de crises d'épilepsie et l'électro-encéphalogramme de ces patients.	Crises généralisées toniques ou cloniques (14), absences (10), crises focales (9), crises myocloniques (6) ou atoniques (4). EEG de 24h : sans anomalies (34%), activité de fond avec décharges pointes-ondes généralisées de 2,5 à 4 Hz (41%), ondes lentes ou atténuation généralisée (34%), décharges focales épileptiformes (13%), ou ondes lentes ou atténuation focale (9%). EEG 24h : décharges focales épileptiformes (24%) et ondes lentes (11%) plus fréquents de 0 à 24 mois. A tout âge, l'EEG interictal normal est le plus courant. De 2 à 8 ans, décharges généralisées épileptiformes (37,5%) et ondes lentes (21%) plus courantes. Si anomalies, ondes lentes focales ou décharges épileptiformes plus fréquemment chez le nourrisson. De 2 ans à +, pattern pointes-ondes de 2,5 à 4 Hz. Tous ont eu des antiépileptiques (principalement du phénobarbital). Chez 1 patient, après initiation du régime cétogène, disparition des crises et amélioration des symptômes neurologiques. Il est rapporté une diminution ou résolution des crises chez les enfants sous régime cétogène. Il n'y a pas de données chiffrées pour évaluer l'efficacité du régime cétogène mais les auteurs rapportent une efficacité.
--	--	--

Klepper <i>et al</i> (2005) Seizure control and acceptance of the ketogenic diet in GLUT1 deficiency syndrome: a 2- to 5-year follow-up of 15 children enrolled prospectively, <i>Neuropediatrics</i>, 36(5):302-8 Allemagne & Pays-Bas	Etude prospective d'une série de 15 patients de déficit en transporteur de type GLUT1 âgés de 2 ans et 11 mois à 18 ans et 7 mois inclus entre juillet 1999 et juillet 2004 (données provenant des hôpitaux universitaires pédiatriques d'Essen, Allemagne et de Nimègue, Pays-Bas).	Identification de 4 nouvelles mutations hétérozygotes du gène <i>SCL2A1</i>. Crises d'épilepsie avant 9 mois chez 11 patients (73%). Types de crises épileptiques : absences (7/15), myocloniques (7/15), tonico-cloniques généralisées (4/15), toniques (2/15). Les autres symptômes neurologiques sont déficit intellectuel variable (11/15), mouvements oculaires (9/15), troubles moteurs (10/15), cyanose (3/15) et microcéphalie secondaire (8/15). Mesures du glucose dans le liquide céphalorachidien chez tous les patients : glycorachie $1,8 \pm 0,2$ mmol/L ($1,44 - 2,28$ mmol/L), ratio LCR/sang $0,39 \pm 0,04$ ($0,32 - 0,45$), lactate dans le LCR $1,20 \pm 0,43$ mmol/L ($0,7 - 2,40$ mmol/L). Régime cétogène initié à l'âge moyen de 5,2 ans (de 2 mois à 15 ans). Patients sous régime cétogène LCT (triglycérides à longue chaîne) au ratio 3:1. Avec le début de la cétose, 12/15 patients étaient libres de crises et ont arrêté les antiépileptiques. Disparition des crises sous régime cétogène en monothérapie chez 10/15 patients. Chez 2/15 patients, des absences atypiques sont apparues après 2 ans et demi sans crises malgré la cétose adéquate, mais ont été contrôlées par l'ajout d'éthosuximide. Chez 1 patient, les crises ont diminué sans être complètement contrôlées et chez 2 patients, le régime a été arrêté. Effets moins notables du régime sur le neurodéveloppement et les troubles moteurs. Normalisation des décharges épileptiformes sous régime chez 13 patients et ralentissement de l'activité de fond encore présent chez 4 patients. Pas d'effets secondaires importants. Bonne satisfaction des parents concernant le régime : 18/24 (75 %) le trouvent très efficace, 6/24 (25 %) voient un effet modéré. 50% des parents évaluent l'acceptation du régime par leur enfant très bonne ou moyenne. 7/24 parents (29%) trouvent le régime hautement faisable, 13/24 (54%) moyennement faisable et 4/24 (17%) peu faisable.
--	---	---

Alter <i>et al</i> (2015) Long-term clinical course of GLUT1 deficiency syndrome, <i>Journal of Child Neurology</i> , 30(2):160-9 Etats-Unis	Analyse rétrospective d'une série de 13 patients de déficit en transporteur de type GLUT1 chez des enfants suivis pendant 8 à 23 ans ayant pour but d'évaluer l'effet d'un test de marche de 6 minutes (données provenant de la cohorte du Centre médical de l'université de Columbia, Etats-Unis).	Test de marche de 6 minutes chez des patients avec déficit en transporteur GLUT1 : perturbation marche et déclenchement dyskinésie paroxystique induite par l'exercice. Résultats longitudinaux stables. Epilepsie chez les enfants en bas âge qui s'améliore durant l'enfance (chez tous les patients). Symptômes ataxiques à l'âge de 3 ans chez 12 patients. Amélioration de la coordination durant la petite enfance (10), l'enfance tardive (13) et l'adolescence (8). La dystonie apparaît durant l'enfance ou l'adolescence (4 mois à 16 ans, 11 patients). 9 patients avec dyskinésie paroxystique induite par l'exercice. 12 patients avec retard de développement. Meilleurs résultats avec l'introduction plus précoce du régime cétogène pour le test de marche de 6 mn et les scores neurologiques (échelle de Columbia). Pas d'impact du régime sur les tests intellectuels et comportementaux adaptatifs, mais seuls 2 patients ont commencé le régime dès les premiers mois de vie. Traitement diététique dans les premiers mois de vie (avant 3 mois, mais les auteurs estiment que le champ d'action optimal oscille entre 1-6 mois) peut améliorer les résultats -> importance du diagnostic et traitement précoces. Il n'y a pas de données chiffrées pour évaluer l'efficacité du régime cétogène mais les auteurs rapportent une efficacité.
---	---	--

Amalou <i>et al</i> (2016) Use of modified Atkins diet in glucose transporter type 1 deficiency syndrome, <i>Developmental Medicine & Child Neurology</i>, 58(11):1193-1199 France	Analyse rétrospective d'une série de 10 patients de déficit en transporteur de type GLUT1 âgés de 4 mois à 16 ans au début du régime modifié d'Atkins (données provenant du département de neurologie pédiatrique et maladies métaboliques de l'hôpital Robert-Debré à Paris, France).	Régime Atkins modifié chez 10 patients GLUT1-DS. Age moyen lors du diagnostic : 6,2 ans (de 4 mois à 12 ans) avec les premiers symptômes rapportés par les parents à l'âge de 1,5 ans (de 2 mois à 16 ans). 7/10 patients avec épilepsie et 4/7 de ces patients avec troubles moteurs (7/10 patients au total avec troubles moteurs). Crises épileptiques les plus courantes : absences. Patients avec ataxie cérébelleuse (5/10), hypotonie (5/10), déficit intellectuel (5/10). Glycorachie moyenne : 1,97 mmol/L (de 1,48 à 2,2). Ratio glucose LCR/glucose sanguin moyen : 0,40 (de 0,3 à 0,47). Analyse génétique chez 7 patients : mutations <i>SLC2A1</i>. A l'IRM cérébrale : élargissement ventriculaire (1) et retard de myélinisation (2). Régime Atkins modifié commencé chez 8 patients (dont 2 nourrissons) dès le diagnostic et chez 2 autres patients après un régime cétogène. Durée moyenne sous régime Atkins modifié : 2,5 ans (6 mois à 6 ans). 7 patients avec épilepsie ont commencé le régime Atkins modifié dès le diagnostic et ont vu leur épilepsie s'améliorer : 5/7 sans crises au bout d'1 mois, 3/6 à 3 mois et 6 mois. Troubles moteurs sans crise d'épilepsie contrôlés avec le régime Atkins chez 3 patients. Pour 2 patients, il s'agit d'un switch régime cétogène -> régime Atkins modifié. Cela a entraîné une légère augmentation du nombre de crises myocloniques (25%) chez 1 patient et a amélioré les fonctions intellectuelles d'1 patient selon l'observation des parents. Ce switch n'a entraîné la réapparition d'aucun symptôme et a entraîné l'amélioration des capacités physiques et des paramètres de croissances chez ces 2 patients. 1 patient a arrêté les antiépileptiques et 2/4 patients prenant des antiépileptiques au début du régime Atkins modifié ont diminué les doses. Effets secondaires régime : constipation au début, 1 enfant avec vomissements au bout d'un mois avec un haut niveau de cétose pendant un épisode de fièvre virale. Les auteurs concluent que le régime Atkins modifié est moins restrictif et plus acceptable que le régime cétogène, avec une efficacité similaire. Un changement du régime cétogène au régime Atkins modifié semble même être bénéfique.
---	---	--

Heussinger <i>et al</i> (2017) 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, <i>Clinical Nutrition</i>, 2017;1-6 Allemagne	Etude prospective d'une série de 10 patients de déficit en transporteur de type GLUT1 âgés de 1 mois à 18 ans au début du régime inclus entre août 2001 et janvier 2016 (données provenant de l'hôpital pédiatrique de Aschaffenburg-Alzenau et de l'hôpital universitaire d'Essen, Allemagne).	Cette étude a pour but d'étudier les potentiels risques cardiovasculaires à long terme liés aux régimes cétogènes. Suivi minimum de 10 ans chez 10 patients. Après 2 ans sous régime cétogène, augmentation de l'indice de masse corporelle et diminution du cholestérol total, cholestérol HDL et LDL. De 3 à 5 ans sous régime cétogène, il y a une disparition des augmentations des lipides sériques. Après 10 ans sous régime, paramètres lipidiques sanguins revenus comme au début du régime. Avant le régime cétogène, 1 enfant présentait une dyslipidémie, mais après 10 ans de régime plus aucun enfant ne présentait de dyslipidémie. Pas de différence d'indice de masse corporelle, d'épaisseur intima-média carotidienne ou de la pression sanguine systolique et diastolique chez les enfants GLUT1-DS sous régime cétogène pendant 10 ans comparé à des sujets témoins sains. Il n'y a pas de données chiffrées sur l'efficacité du régime cétogène mais les auteurs rapportent une absence de signes qui suggéreraient une augmentation des risques cardiovasculaires.
Ramm-Pettersen <i>et al</i> (2017) GLUT1- deficiency syndrome: Report of a four- generation Norwegian family with a mild phenotype, <i>Epilepsy & Behavior</i>, 70(Pt A):1-4 Norvège	Analyse rétrospective d'une série de 10 patients de déficit en transporteur de type GLUT1 issus d'une même lignée et âgés de 3 ans à 69 ans inclus entre 2014 et 2016 (données provenant du Centre national pour l'épilepsie d'Oslo, Norvège).	10 membres d'une même famille norvégienne avec le variant c.823GNA (p.Ala275Thr) du gène <i>SLC2A1</i>. Tous avec une épilepsie précoce, dyskinésie paroxystique induite par l'exercice (DPE) et la plupart avec difficultés d'apprentissage modérées. Quelques patients avec des signes et symptômes de neuropathie distale et sens de l'orientation diminué avec sommeil excessif en journée. Les symptômes ont diminué avec les années même sans recevoir de traitement. Aucun patient ne prenait de traitement avant de commencer le régime. 7/10 patients ont commencé un régime cétogène, et 1/7 est passé au régime Atkins modifié. Tous les patients ayant commencé un régime cétogène sauf 1, quel que soit leur âge, ont vu une amélioration de leur qualité de vie avec une diminution des symptômes : 5 patients ayant encore des crises d'épilepsie sont devenus libres de crises, 6 libres de DPE et 4 rapportent avoir plus d'énergie.

Ramm-Pettersen <i>et al</i> (2013) Good outcome in patients with early dietary treatment of GLUT-1 deficiency syndrome: results from a retrospective Norwegian study, <i>Developmental Medicine & Child Neurology</i>, 55(5):440-7 Norvège	Analyse rétrospective d'une série de 10 patients de déficit en transporteur de type GLUT1 âgés de 2 ans et 6 mois à 51 ans et 6 mois inclus entre octobre 2006 et mai 2011 (données provenant du Centre national pour l'épilepsie en Norvège).	Il s'agit d'une série de 10 patients présentant des mutations du gène <i>SLC2A1</i>. En moyenne, 11 ans et 3 mois entre les premiers symptômes et le diagnostic. 3/10 patients diagnostiqués avant 7 mois avec crises épileptiques comme premier symptôme qui se sont avérées être pharmacorésistantes. Age de diagnostic estimé entre 4 mois et 49 ans. Bon pronostic chez les patients avec diagnostic et traitement précoces. 1 patient libre de crises plusieurs années durant l'adolescence avec le valproate. Disparition des crises épileptiques chez tous les patients sauf un après régime cétogène classique ou régime Atkins modifié. Efficacité de l'acétazolamide chez 1 patient avec dyskinésie paroxystique induite par l'exercice. Effets secondaires du régime : 2 patients avec nausées au début du régime jusqu'à ce qu'ils atteignent la cétose et 1 autre patient avec les mêmes symptômes au bout de 6 mois. Estimation prévalence GLUT1-DS en Norvège : 2,6 pour 1 000 000 habitants.
Rauchenzauner <i>et al</i> (2008) The ketogenic diet in children with Glut1 deficiency syndrome and epilepsy, <i>The Journal of Pediatrics</i>, 153(5):716-8 Allemagne & Autriche	Etude clinique évaluant les conséquences à long terme, notamment sur le métabolisme lipidique, du régime cétogène chez 10 enfants prépubères atteints de déficit en transporteur de type GLUT1 âgés de 4 ans à 12 ans et 3 mois (données provenant de l'hôpital universitaire pédiatrique d'Essen, Allemagne).	Enfants sous régime cétogène au ratio 3:1 (chaîne longue) et sous traitement antiépileptique stable depuis au moins 6 mois. Il n'y a pas de données chiffrées pour évaluer l'efficacité du régime cétogène dans ce travail qui s'intéresse aux conséquences à long terme du régime cétogène et notamment sur le métabolisme lipidique. Enfants GLUT1-DS sous régime cétogène avec dosages sérique de l'insuline et évaluation de l'homéostasie pour la résistance à l'insuline plus faibles comparés aux sujets contrôles (enfants même âge avec épilepsie à pointes centro-temporales). Enfants GLUT1-DS traités par régime cétogène avaient une concentration plus élevée d'apolipoprotéines A-I et B et des ratios moins élevés de cholestérol à lipoprotéines de basse densité/apolipoprotéines B. De même, ils ont des concentrations plus faibles de leptine et un plus grand ratio du récepteur soluble à la leptine/leptine. Chez les enfants GLUT1-DS, il existe une corrélation positive entre la leptine et les taux d'insuline sériques, de glucose, le modèle d'évaluation de l'homéostasie pour la résistance à l'insuline et le ratio leptine / adiponectine. Par contre, il existe une corrélation négative pour le ratio récepteur soluble à la leptine / leptine. Chez les sujets contrôles, pas de corrélations entre les adipocytokines et les marqueurs d'obésité ou de résistance à l'insuline.

Coman <i>et al</i> (2006) Seizures, ataxia, developmental delay and the general paediatrician: glucose transporter 1 deficiency syndrome, <i>Journal of Paediatrics and Child Health</i>, 42(5):263-7 Australie	Etude d'une série de 8 patients de déficit en transporteur de type GLUT1 chez des enfants (données collectées sur 15 ans et provenant de l'Université de Queensland, Australie).	Signes cliniques de tous les patients : combinaisons d'ataxie (8/8), retard de développement (8/8) et épilepsie pharmacorésistante (8/8). Les crises d'épilepsie sont la manifestation clinique la plus fréquente. Crises d'épilepsie exacerbées par le phénobarbital chez 2/8 patients. Test diagnostique chez les 8 patients : ponction lombaire. Contrôle rapide des crises et amélioration de l'ataxie chez 100% des patients avec le régime cétogène (régime cétogène 4:1). Pas de progression de l'ataxie, de la spasticité des membres inférieurs, de la dyspraxie motrice ou des dystonies tant que les patients suivent le régime cétogène. La moitié des patients (4/8) n'ont plus besoin de traitement antiépileptique après la mise en place du régime cétogène. 2 patients ont eu du mal à suivre le régime. Effets secondaires du régime : hypoglycémie transitoire lors de l'introduction du régime (n=3), gastrostomies nécessaires chez 2 patients et 1 patient avec ostéoporose et faible gain de poids. Les auteurs soulignent l'importance du diagnostic et du traitement précoce.
--	---	---

Leen <i>et al</i> (2014) GLUT1 deficiency syndrome into adulthood: a follow-up study, <i>Journal of Neurology</i>, 261(3):589- 99 Pays-Bas	Analyse rétrospective d'une cohorte de 7 patients âgés de 20 à 41 ans suivis pour une durée de 4 ans à 21 ans inclus à partir de l'an 2000 (données de la cohorte provenant du Centre médical universitaire Radboud de Nimègue, Pays-Bas) et analyse de la littérature d'une série de 91 cas de déficit en transporteur de type GLUT1 chez des patients adultes.	L'épilepsie est un signe majeur chez les enfants GLUT1-DS. 3 patients suivis depuis l'enfance, 1 depuis l'adolescence et 3 depuis l'âge adulte. Les signes cliniques décrits sont : déficit intellectuel léger à sévère (7/7), dysarthrie (2/7), spasticité (7/7) débutant dans les premières années de vie (6/7), ataxie (7/7) débutant dans les premières années de vie (6/7) et plus tard dans l'enfance (1/7), épilepsie (6/7) dès la première année de vie (crises absence, crises focales, atoniques, myocloniques et généralisées tonico-cloniques). Pendant l'adolescence, les crises diminuent ou disparaissent, mais de nouveaux troubles moteurs paroxystiques (en particulier la dyskinésie paroxystique induite par l'exercice ou DPE (4/7)) apparaissent ou empirent s'ils étaient déjà présents durant l'enfance. Les fonctions cognitives semblent stables. Le régime cétogène (2/7) ou le régime Atkins modifié (5/7) fait diminuer la fréquence ou disparaître les absences (2/2) et les crises myocloniques (1/1) ainsi que les dyskinésies paroxystiques induites par l'exercice (1/2). 1 patient n'a suivi ni régime cétogène ni régime modifié d'Atkins : il mangeait normalement mais prenait régulièrement des en-cas contenant des glucides. 1 patient dont les absences ont disparu spontanément à l'adolescence. 1 patient dont la DPE n'a pas disparu avec le régime modifié d'Atkins mais avec de l'oxcarbazépine. 4/7 patients étaient encore sous anti- épileptiques après l'initiation du régime cétogène. Arrêt du régime car non suivi correctement (2/7). Les auteurs soulignent que les adolescents et les adultes, comme les enfants, peuvent bénéficier du régime cétogène ou du régime Atkins modifié. Les auteurs s'interrogent sur une évolution naturelle favorable des crises d'épilepsie.
--	---	--

Gumus <i>et al</i> (2015) The Effects of ketogenic diet on seizures, cognitive functions, and other neurological disorders in classical phenotype of glucose transporter 1 deficiency syndrome, <i>Neuropediatrics</i>, 46(5):313-20 Turquie	Etude clinique d'une série de 6 patients atteints de déficit en transporteur de type GLUT1 âgés de 2,5 ans à 13 ans suivis pendant 6 à 25 mois (données provenant de la faculté de médecine de l'université d'Erciyes en Turquie, département de neuropédiatrie et endocrinologie et métabolisme pédiatrique).	6 patients sous régime cétogène 4:1 avec augmentation graduelle des calories. Age moyen au début des crises épileptiques : $5,7 \pm 4,4$ mois (de 0,5 à 12 mois). Age moyen lors du diagnostic de GLUT1-DS: $7,7 \pm 4,1$ ans (de 2,5 à 13 ans). Temps moyen du retard diagnostic $86,3 \pm 48,5$ mois (de 29 à 148 mois). Epilepsie la première année de vie (6/6) avec absences (1), crises myocloniques (3) et partielles (2) pharmacorésistante (6). Les autres signes dans ce groupe de 6 patients sont : ataxie (6), spasticité (6), dystonie (2), dyskinésie paroxystique induite par l'exercice (1), microcéphalie (3), déficit intellectuel léger à modéré (6) et retard de développement (6). Mesures des capacités cognitives via le retour des parents, l'échelle d'intelligence Stanford–Binet (enfants de - 6 ans) ou l'échelle d'intelligence de Weschler (enfants de 6 ans et plus). QI catégorisé selon le critère DSM-IV. Le taux de glucose moyen dans le LCR est de $1,59 \pm 0,18$ mmol/L (de 1,28 à 1,86 mmol/L) avec un ratio moyen du glucose dans le LCR / glucose sanguin à $0,30 \pm 0,06$ (de 0,21 à 0,38). Le ratio glucose LCR/sang est bas chez tous les patients. Le taux de lactate dans le LCR est faible chez tous les patients : en moyenne $0,89 \pm 0,57$ mmol/L (de 0,80 à 0,96 mmol/L). Les enregistrements EEG montrent : une activité épileptiforme focale (3), une activité épileptiforme généralisée (2) et une activité de fond lente (1). L'IRM avec atrophie corticale et dysgénésie du corps calleux (1). 5/6 patients libres de crise épileptiques sous régime cétogène et antiépileptiques arrêtés. Le régime n'a pas été complètement efficace chez 1 patient (diminution de la fréquence des crises sans contrôler les crises) mais a tout de même permis la reprise des antiépileptiques en diminuant le nombre (de 4 à 2). 1 patient dont les crises épileptiques étaient contrôlées a arrêté le régime ce qui a entraîné une réapparition des crises. Concernant les aspects EEG, normalisation des décharges épileptiformes pour 5/6 patients. Amélioration moins notable pour les autres signes neurologiques tels que l'ataxie, la spasticité et la dystonie. Dyskinésie paroxystique induite par l'exercice a disparu avec le régime cétogène. Pas de changement significatif du QI ou la croissance du périmètre crânien. Les auteurs ont rapporté une amélioration modérée et variable de l'attention, la concentration, la motivation et l'activité chez tous les patients. Des effets indésirables ont été observés en début de régime cétogène chez 5 patients : nausée, fatigue, vomissements et constipation.
---	---	--

Ito <i>et al</i> (2011) A modified Atkins diet is promising as a treatment for glucose transporter type 1 deficiency syndrome, <i>Developmental Medicine and Child Neurology</i>, 53(7):658-63. Japon	Etude clinique d'une série de 6 patients atteints de déficit en transporteur de type GLUT1 âgés de 7 ans et 4 mois à 16 ans et 9 mois recevant un régime Atkins modifié pendant 1 à 42 mois.	Age moyen de début de la maladie : 6 mois (de 2 mois à 1 an). Age moyen lors du diagnostic : 9 ans et 11 mois (de 6 ans et 9 mois à 14 ans et 7 mois). Symptômes initiaux : mouvements oculaires anormaux épisodiques ou crises d'épilepsie. Symptômes observés : épilepsie à début précoce (6) et troubles moteurs (ataxie, spasticité, dystonie) ; déficit intellectuel léger à sévère. Le rapport glucose LCR/sang varie de 0,29 à 0,45. Suite à l'instauration du régime Atkins modifié, tous les patients ont une cétose urinaire de +2 ou +3 (bandelettes urinaires Ketostix) et une diminution marquée des crises épileptiques : diminution de + de 90% de la fréquence des crises chez 5 patients avec épilepsie active et antiépileptiques ont pu être réduits à une monothérapie chez ces 5 individus mais pas arrêtés. Également diminution des autres événements paroxystiques : ataxie, spasticité, dysarthrie et dystonie modérément améliorées chez 4 patients et légèrement améliorées chez 2 autres patients, réduction marquée de l'ataxie et la spasticité paroxystiques induites par une marche de longue durée chez 1 patient. Amélioration de l'activité de fond et disparition des décharges épileptiques de l'EEG interictal. Augmentation du niveau de vigilance, amélioration de la motivation et de la fonction cognitive (chez 2 patients, QI de 33 à 41 et de 30 à 35 respectivement mesuré par l'échelle d'intelligence de Tanaka-Binet - version japonaise du test de Stanford-Binet - et par le questionnaire de Tsumori-Inage qui mesure le développement des très jeunes enfants au Japon). Disparition complète de l'aggravation transitoire des symptômes neurologiques avant les repas chez tous les participants. Pas d'effets secondaires significatifs. Le régime Atkins modifié est moins restrictif, plus goûteux et plus facile à maintenir que le régime cétogène conventionnel, avec la même efficacité.
--	---	--

Ramm-Pettersen <i>et al</i> (2014) Does ketogenic diet improve cognitive function in patients with GLUT1-DS? A 6- to 17-month follow-up study, <i>Epilepsy and Behavior</i>, 39:111-5. Norvège	Etude clinique d'une série de 6 patients avec retard de développement atteints de déficit en transporteur de type GLUT1 âgés de 1 an et 6 mois à 34 ans traités par régime cétogène classique ou régime Atkins modifié pendant 6 à 17 mois (données provenant du Centre national d'épilepsie en Norvège).	Age moyen présumé au début des symptômes : 5 mois (de 2 mois à 1 an). Age lors du diagnostic et de l'introduction du régime : de 1 an et 6 mois à 34 ans. Régime cétogène classique ou régime Atkins modifié a entraîné une diminution de plus de 90% de la fréquence des crises épileptiques. Amélioration des fonctions neuropsychologiques après 6 à 17 mois de régime chez tous les patients (échelle de développement de Bayley, échelle d'intelligence de Weschler, NEPSY, WISC-IV). Meilleur progrès chez le plus jeune patient. Les 3 plus jeunes patients ont eu les meilleures améliorations des fonctions cognitives (langage réceptif (3/6), langage verbal expressif (2/6)). Amélioration des troubles moteurs (dysarthrie, troubles de la coordination, ataxie et dyskinésie induite par l'exercice) chez tous les patients sans précision du degré d'amélioration (échelle motrice de Bayley-III, NEPSY Pegboard, Grooved Pegboard). Les auteurs soulignent que le diagnostic et le régime thérapeutique précoces sont importants afin de prévenir le retard de développement. Cependant, le régime a été aussi bénéfique aux adultes : il améliore la vivacité, la capacité d'apprentissage, l'endurance physique et la qualité de vie.
Klepper <i>et al</i> (2002) Introduction of a ketogenic diet in young infants, <i>Journal of Inherited Metabolic Disease</i>, 25(6):449-60. Allemagne	Etude clinique d'une série de 4 nourrissons suspectés d'être atteints de déficit en transporteur de type GLUT1 âgés de 6 à 28 semaines lors de l'introduction du régime cétogène et suivis de 3 à 24 mois.	Age premiers symptômes : de 15 jours à 5 mois et demi. Type de manifestations paroxystiques : crises tonico-cloniques généralisées (2/4), mouvements oculaires anormaux (1/4), crises atoniques (1/4), absences (2/4), crises myocloniques (1/4), apnées (2/4). Hypotonie (3/4). Hypoglycorachie (4/4). Cétose initiée par le jeûne avec la surveillance de la glycémie et du 3-hydroxybutyrate, maintenue efficacement par la formule pour nourrissons pauvre en glucides, et avec triglycérides émulsionnés. Tous les patients ont développé une cétose au bout de 24h. Bonne tolérance de la formule cétogène et bon suivi des parents. Tous les patients libres de crises en suivant le régime cétogène. Déficit en transporteur de type GLUT1 confirmé chez 2 patients. Le régime a été arrêté chez les 2 autres patients et ils sont depuis libre de crises. Retard de croissance chez 1 nourrisson avec les triglycérides à chaîne moyenne. Développement revenu à la normale. Les tests d'urine n'ont pas détecté de cétose chez un autre nourrisson. Effets secondaires : calcul rénal chez 1 patient. Le régime cétogène peut donc être introduit et maintenu efficacement chez les nourrissons en utilisant une émulsion grasseuse à longue chaîne. Crises contrôlées efficacement et effets secondaires limités, mais une évaluation à long terme de ce régime est nécessaire.

Leen <i>et al</i> (2013) Movement disorders in GLUT1 deficiency syndrome respond to the modified Atkins diet, <i>Movement Disorders</i>, 28(10):1439-42. Pays-Bas	Etude clinique d'une série de 4 patients avec troubles moteurs atteints de déficit en transporteur de type GLUT1 âgés de 15 à 30 ans suivant un régime Atkins modifié pendant 3 à 16 mois.	Crises d'épilepsie et/ou retard de développement avant la deuxième année de vie chez tous les patients. Troubles moteurs présents depuis la jeune enfance et ayant progressé durant l'adolescence : dystonie, ataxie, myoclonie et spasticité, continues ou paroxystiques, déclenchées par une activité ou l'exercice. Faible taux de glucose dans le liquide céphalorachidien (de 1,4 à 2,3 mmol/L) et faible ratio LCR/glucose sanguin (de 0,30 à 0,51). Régime Atkins modifié : cétose légère à modérée chez tous les patients, et amélioration notable de la fréquence et la sévérité des troubles moteurs paroxystiques. Disparition des dyskinésies paroxystiques induite par l'exercice chez 1 patient. Amélioration subjective (évaluée par les soignants) de la fonction cognitive (langage, concentration, amélioration à l'école chez les 2 patients y allant). Effets secondaires : perte de poids (2/4), diarrhée (1/4), maux de tête (1/4). Le régime Atkins modifié est une alternative au régime cétogène faisable et efficace pour les troubles moteurs paroxystiques liés au déficit en transporteur de type GLUT1 chez l'adolescent et l'adulte.
Bertoli <i>et al</i> (2014) Long-term effects of a ketogenic diet on body composition and bone mineralization in GLUT-1 deficiency syndrome: A case series, <i>Nutrition</i>, 30(6):726-8. Italie	Etude clinique d'une série de 3 patientes adultes âgées de 24 à 25 ans atteintes de GLUT-1 DS diagnostiquées dans le département de neurologie et de psychiatrie de l'enfant, Fondation IRCCS "C. Mondino", à Pavie, en Italie, entre octobre 2006 et novembre 2011, traitées par régime cétogène pendant plus de 5 ans pour lesquelles les changements de composition corporelle et de statut minéral osseux sont rapportés.	Le régime cétogène à long terme n'a pas entraîné de changements appréciables dans le poids et la composition corporelle des adultes atteints de GLUT-1 DS. Aucune preuve d'effets négatifs potentiels du régime cétogène sur la santé des os n'a été trouvée. Les dyskinésies paroxystiques étaient le principal symptôme neurologique avant régime cétogène. Avec la cétose, toutes les patientes ont vu leurs dyskinésies paroxystiques disparaître rapidement. La dysarthrie s'est améliorée de manière significative chez une patiente. Les troubles complexes du mouvement avec dystonie, ataxie et spasticité ont montré un degré variable d'amélioration. La force musculaire a augmenté chez les trois patientes, tandis que les fonctions cognitives n'ont pas changé de façon appréciable. L'EEG a montré une amélioration significative et rapide de l'activité de fond et de l'organisation chez les trois patientes.

Almuqbil <i>et al</i> (2015) New paradigm for the treatment of glucose transporter 1 deficiency syndrome: low glycemic index diet and modified high amylopectin cornstarch, <i>Pediatric Neurology</i>, 53(3):243-6 Canada	Etude clinique portant sur une enfant atteinte de déficit en transporteur de type GLUT1, diagnostiquée à l'âge de 11,5 ans et traitée par régime cétogène de 12 ans à 18 ans. A 19 ans, essai clinique avec amylopectine élevée de l'amidon de maïs (Glycosade) au moment du coucher et régime à faible indice glycémique (repas et en-cas toutes les 3-4h).	Amélioration des crises d'épilepsie et des fonctions cognitives dans les 6 premiers mois du régime. Par la suite, difficultés à respecter le régime. Evaluation neuropsychologique stable à 12 mois de thérapie. Régime plus facile à suivre que le régime cétogène. Alternative possible mais une étude avec plus de patients suivant ce régime est nécessaire.
Kitamura <i>et al</i> (2012) Oxidative stress markers and phosphorus magnetic resonance spectroscopy in a patient with GLUT1 deficiency treated with modified Atkins diet, <i>Brain & Development</i>, 34(5):372-5. Japon	Etude d'une patiente de 4 ans atteinte de déficit en transporteur de type GLUT1 avant et après régime Atkins modifié.	Les niveaux des marqueurs de stress oxydatif, 8-hydroxy-20-déoxyguanosine et hexanoyl-lysine étaient élevés et ont été normalisés 18 mois après le régime Atkins modifié. La spectroscopie par résonance magnétique du phosphore a montré une augmentation de 18% du ratio phosphocréatine/γ-ATP après le régime. Le régime semble réduire le stress oxydatif cérébral et améliorer la capacité de réserve d'énergie, importante pour les activités électrophysiologiques essentielles aux fonctions cérébrales.

Cohortes et données cliniques portant sur l'efficacité des traitements non diététiques		
Article	Population	Principaux résultats/Éléments de conclusion
Málaga <i>et al</i> (2023) A concise study of acetazolamide in glucose transporter type 1 deficiency (G1D) epilepsy, <i>Epilepsia</i> , 64(9):e184-e189 Etats-Unis	Etude rétrospective sur une série de 17 patients avec GLUT1-DS âgés de 7 ans à 31 ans (données provenant du UT Southwestern Medical Center ainsi que d'un questionnaire envoyé dans le monde entier du 9 février 2023 au 3 avril 2023) ayant été traités par acétazolamide (ACZ). La dose quotidienne moyenne d'ACZ était de 578 mg/jour (intervalle de 75 à 1000 mg/jour), soit 11 mg/kg/jour (intervalle de 3 à 28 mg/kg/jour).	La majorité des patients atteints de GLUT1-DS ont développé une épilepsie dans les 18 mois de vie (informations disponibles pour les 5 à 30,5 années suivantes). 13/17 patients présentent une épilepsie généralisée (76%), 3/17 une épilepsie focale (18%) et 1/17 une épilepsie de type inconnu, ainsi que des absences (3/17 avec épilepsie absences avant l'âge de 4 ans), des crises myocloniques ou atoniques-myocloniques, et des crises tonico-cloniques généralisées (GTC). Au moment de cette étude, 13/17 patients recevaient un régime cétogène ou un régime Atkins modifié et 4/17 avaient déjà reçu un traitement diététique sans succès. L'acétazolamide a été bien toléré et a diminué les crises d'épilepsie chez 76% des patients, dont 5/17 n'ont plus eu de crises, 5/17 ont vu leurs crises diminuer de plus de la moitié, 3/17 ont vu leurs crises diminuer de moins de la moitié et 4/17 n'ont pas vu la fréquence de leurs crises changer. 88% des patients ont continué à prendre de l'acétazolamide pendant plus de 6 mois (tolérance et efficacité soutenues). Ces résultats ouvrent une nouvelle voie pour le traitement et l'étude des mécanismes du GLUT1-DS.
Pascual <i>et al</i> (2014) Triheptanoïn for glucose transporter type I deficiency (G1D): modulation of human ictogenesis, cerebral metabolic rate and cognitive indices by a food supplement, <i>JAMA Neurology</i> , 71(10):1255-65 Etats-Unis	Etude clinique sur une série de 14 patients avec déficit en transporteur de type GLUT1 âgés de 1 mois à 28 ans (données provenant du UT Southwestern Medical Center et du Children's Medical Center Dallas ainsi que de patients ayant répondu à une annonce de la GLUT1 Deficiency Syndrome Foundation aux Etats-Unis).	Ajout de triheptanoïne au régime alimentaire. 11/14 patients ont bien toléré la triheptanoïne sans effets secondaires. Avec le traitement, diminution des pointes-ondes à l'EEG chez les patients qui en présentaient. Augmentation des performances neuropsychologiques et amélioration du métabolisme cérébral chez la plupart des patients.

Mochel <i>et al</i> (2016) Triheptanoïn dramatically reduces paroxysmal motor disorder in patients with GLUT1 deficiency, <i>Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry</i>, 87(5):550-3 France	Essai pilote sur une série de 8 patients (4 enfants et 4 adultes) avec un déficit en transporteur de type GLUT1 âgés de 7 à 47 ans (données provenant de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière à Paris, France).	Patients avec manifestations paroxystiques non épileptiques ayant refusé ou n'ayant pas toléré les régimes cétogènes. Parents ont tenu un journal pour répertorier les événements paroxystiques moteurs et non moteurs. Moyenne de 30,8 ($\pm 27,7$) manifestations paroxystiques sur 2 mois (52% d'événements moteurs) au départ qui a baissé à une moyenne de 2,8 sur 2 mois ($\pm 2,9$ avec 76% d'événements moteurs) lors de la phase de traitement par triheptanoïne pendant deux mois (3 phases de 2 mois chacune : contrôle, traitement et arrêt du traitement). Après l'arrêt du traitement, les manifestations paroxystiques sont revenues à une moyenne de 24,2 ($\pm 21,9$ avec 52% d'événements moteurs). Normalisation du métabolisme énergétique cérébral sous traitement par triheptanoïne sur le profil de spectro-RMN et détérioration suite à l'arrêt du traitement.
Habarou <i>et al</i> (2018) Ketone bodies as a possible adjuvant to ketogenic diet in PDHc deficiency but not in GLUT1 deficiency, <i>JIMD Reports</i>, 38:53-59 France	Etude clinique d'une série de 3 patients atteints de déficit en transporteur de type GLUT1 âgés de 11 à 22 ans ayant reçu du sodium D,L-3-hydroxybutyrate oral 3 fois par jour en substitution partielle ou totale progressive au régime cétogène.	3 patients ont d'abord suivi un régime cétogène au ratio 3/1 ou 4/1 et ont vu le nombre de leurs crises d'épilepsie diminuer. Le ratio du régime a ensuite été modifié (de 4/1 à 2/1) et associé à des doses croissantes de D,L-3-hydroxybutyrate (de 400 à 1200 mg/kg/jour). Détérioration clinique avec augmentation de la fréquence des crises et des myoclonies après l'introduction du D,L-3-hydroxybutyrate, avec la substitution partielle du régime cétogène, mais aussi diminution des corps cétoniques dans le liquide céphalo-rachidien.
Takahashi <i>et al</i> (2008) Molecular analysis and anticonvulsant therapy in two patients with glucose transporter 1 deficiency syndrome: a successful use of zonisamide for controlling the seizures, <i>Epilepsy Research</i>, 80(1):18-22. Japon	Etude de 2 patients atteints de déficit en transporteur de type GLUT1 âgés de 6 et 8 ans traités par zonisamide.	Le patient n°1 n'est pas capable d'utiliser des mots correctement et ne peut pas marcher sans aide. Le patient n°2 peut parler et marcher sans aide. Les deux patients ont développé une épilepsie qui a été contrôlée par le zonisamide. Le zonisamide n'a pas d'effet inhibiteur sur le transport de glucose via GLUT1, contrairement à d'autres antiépileptiques (barbituriques, diazépam, hydrate de chloral et acide valproïque). Le zonisamide semble donc être la meilleure option thérapeutique si des antiépileptiques sont nécessaires pour contrôler les crises.

Hanci <i>et al</i> (2018) Long-term effect of GPi-DBS in a patient with generalized dystonia due to GLUT1 deficiency syndrome, <i>Frontiers in Neurology</i> , 9:381 Allemagne	Description d'une patiente de 53 ans atteinte de déficit en transporteur de type GLUT1 ayant une dystonie généralisée progressive depuis l'âge de 25 ans. A 44 ans elle a subi une stimulation cérébrale profonde du globus pallidus interne.	9 ans après l'implantation de la stimulation cérébrale profonde du globus pallidus interne, légère amélioration des éléments de la dystonie mobile mais réponse globale limitée.
--	---	--

Questionnaires

Article	Population	Principaux résultats/Éléments de conclusion
Kass <i>et al</i> (2016) Use of dietary therapies amongst patients with GLUT1 deficiency syndrome, <i>Seizure</i> , 35:83-87 Etats-Unis	Enquête distribuée lors de la 'GLUT1 Deficiency Foundation Biannual Parent Conference' (juillet 2015, Orlando, Floride, Etats-Unis) à laquelle 92 familles de patients âgés de 1 an à 24 ans ont répondu.	90/92 (98%) patients ont suivi une thérapie alimentaire. Régimes variés : 59 traités par régime cétogène classique, 29 par régime Atkins modifié, 4 par régime cétogène riche en triglycérides à chaîne moyenne (TCM) et 2 par un régime à index glycémique bas. Durée moyenne régimes : 5,5 ans (1 mois à 20 ans). 95% des enfants avec crises d'épilepsies ont vu une diminution de >50% des crises, et 80% une diminution de >90%. Disparition des crises suite aux régimes observée chez des enfants en moyenne un peu plus jeunes (8,2 ans vs 11,6 ans) et avec un diagnostic de la maladie légèrement plus précoce (3,8 vs 5,3 ans). Même fréquence de disparition des crises épileptiques chez des enfants traités par régime cétogène classique et régime cétogène riche en TCM (74%) comparé au régime Atkins modifié et régime à index glycémique bas (63%). La majorité des enfants n'ont plus besoin de médicaments antiépileptiques (64%).

Oguni <i>et al</i> (2018) Questionnaire survey on the current status of ketogenic diet therapy in patients with glucose transporter 1 deficiency syndrome (GLUT1-DS) in Japan, <i>European Journal of Pediatric Neurology</i>, 22(3):482-487 Japon	Questionnaire distribué en 2016 à 34 patients et leurs familles lors de l'événement de "networking" organisé par l'association de patients GLUT1-DS du Japon portant sur une série de 34 patients de déficit en transporteur de type GLUT1 âgés de 2 à 50 ans (11 ans en moyenne).	Lors du diagnostic, l'âge des patients variait entre 3 mois et 48 ans et 5 mois (moyenne de 4 ans et 10 mois). Le régime cétogène a été commencé dans les 5 mois après le diagnostic chez tous les patients. Durée moyenne du régime cétogène : 69 mois (entre 4 et 168 mois). Types de régimes cétogènes : régime Atkins modifié chez 18 patients (53%), régime cétogène riche en triglycérides à chaîne moyenne ou TCM chez 9 patients (26%), régime cétogène classique chez 5 patients (15%), régime à index glycémique bas chez 1 patient (3%) et régime non spécifique chez 1 patient (3%). Amélioration des crises épileptiques de + de 90% chez 17 patients, de 50 à 89% chez 9 patients, de moins de 50% chez 3 patients et d'un pourcentage inconnu chez 5 patients. Amélioration des autres symptômes neurologiques (autres que les crises épileptiques) notoire chez 14 patients, modérée chez 5 patients et légère chez 7 patients. Pas d'amélioration chez 2 patients. Effets secondaires des régimes cétogènes chez 9 patients avec arrêt de traitement chez l'un d'entre eux. Satisfaction élevée des familles des patients concernant l'efficacité du régime cétogène sur les symptômes neurologiques. La tolérance du régime doit être améliorée pour pouvoir le continuer sur le long terme.
Fujii <i>et al</i> (2016) Outcome of ketogenic diets in GLUT1 deficiency syndrome in Japan: a nationwide survey, <i>Brain & Development</i>, 38(7):628-37 Japon	Enquête (questionnaire) nationale japonaise envoyée à des neuropédiatres (membres de la Société japonaise de neurologie pédiatrique) sur une série de 31 patients de déficit en transporteur de type GLUT1 âgés de 3 ans à 35 ans.	31/39 patients traités par régimes cétogènes pendant plus d'1 mois. 17 patients (55%) sous régime Atkins modifié, 11 (35%) sous régime cétogène classique et 3 sous régime cétogène riche en triglycérides à chaîne moyenne (TCM). Valeurs moyennes des niveaux de sérum bêta-hydroxybutyrate chez les patients sous régime Atkins modifié, cétogène classique et régime cétogène riche en TCM : 2,5 mM (0,75–4,1), 1,7 mM (0,23–3,5) et 2,6 mM (1,5– 3,0) respectivement. Régimes cétogènes efficaces sur les crises d'épilepsie (80%), l'ataxie (79%) et l'aggravation des symptômes après le jeûne (80%). 2 patients sous régime cétogène classique avec un ratio de 1:1 ont aussi vu leurs symptômes neurologiques s'améliorer. Le développement ou le QI ne se sont pas améliorés avec les régimes cétogènes chez 9 patients (QI moyens avant régime 40 (12-91) et 46 (12-67)).

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-reference-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>

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 Inher 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-Pettersen 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* 2014;39:111–5.
- [50] Ramm-Pettersen A, Nakken KO, Haavardsholm KC, Selmer KK. GLUT1-deficiency syndrome: Report of a four-generation Norwegian family with a mild phenotype. *Epilepsy Behav* 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 EJPEN 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.