

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

DÉFICIT EN TRANSPORTEUR DE GLUCOSE GLUT1

Synthèse à destination du médecin traitant



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

Septembre 2024

Synthèse à destination du médecin traitant

Caractéristiques de la maladie

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

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

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

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

Diagnostic

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

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

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

Prise en charge

Le traitement recommandé de première intention, quel que soit l'âge, est une modification alimentaire prenant la forme d'un régime cétogène. Afin d'induire la production de corps cétoniques, source alternative d'énergie, le régime cétogène a pour principe de restreindre l'apport en glucides

et d'augmenter les graisses comme principale source d'énergie [9]. Les tissus de l'organisme sont ainsi contraints de cataboliser les graisses en corps cétoniques.

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

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

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

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

Rôle du médecin généraliste

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

Informations complémentaires et contacts utiles

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

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

Des informations sur les régimes cétogènes sont également disponibles :

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

Autres contacts utiles :

Centres de référence des épilepsies rares (CRéER)

CR coordonnateur :

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

CR constitutifs :

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

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

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

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

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

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