

Le syndrome de déficit en Glut1 (Glut1DS)

GUIDE MÉDICAL

VERSION FÉVRIER 2024



Liurel relu par la Professeure Fanny MocheL, Docteur Domitille Gras et Madame Valérie Gaudin (Centre de référence Neurométabolique, Pitié-Salpêtrière)

Sommaire

Glut1DS - La maladie

3

Les symptômes

4

Les enjeux

6

Le diagnostic

8

La prise en charge

11

La mise en pratique avec KetoCal®

15

Accompagnement et contacts

18



Le syndrome de déficit en Glut 1 (Glut1DS)

Glut1DS
La maladie

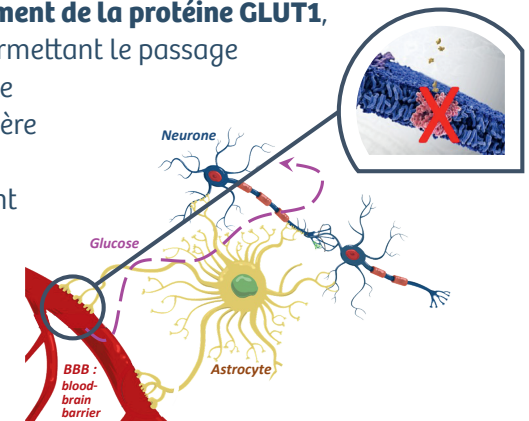
Le syndrome de déficit en transporteur de glucose de type 1* est une **maladie génétique neuro-métabolique rare** qui altère le métabolisme cérébral, entraînant un large éventail de symptômes neurologiques. Ce syndrome a été décrit pour la première fois en 1991 par le Pr. Darryl De Vivo.

Étiologie

Le **gène SLC2A1** qui code la protéine de transport GLUT1 subit une altération qui peut être soit transmise par un des parents (variant de transmission autosomique dominante), soit d'apparition nouvelle chez le patient (mutation *de novo*).

Plusieurs centaines de mutations sont répertoriées, de différentes natures incluant des variants faux-sens, non-sens ou encore des délétions.

Un variant pathogène de **SLC2A1** entraîne un **défaut de fonctionnement de la protéine GLUT1**, principal transporteur permettant le passage du glucose du sang vers le cerveau à travers la barrière hémato-encéphalique. Cela engendre notamment un déficit énergétique cérébral.



* Syndrome de déficit en transporteur de glucose de type 1 (Glut1DS) ou maladie de De Vivo (OMIM 606777).

Âge

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 ... 15 ... 30 ...

Épilepsie

- Différentes formes
- Début à tout âge
- Tendance à s'améliorer avec l'âge



Tout autre type d'épilepsie peut être observé (épilepsie généralisée, épilepsie focale, crises myocloniques-atoniques, spasmes...)

Facteurs clés : épilepsie à début précoce, crises favorisées par le jeûne, crises survenant en tout début de matinée, caractère pharmaco-résistant, bonne réponse sous régime cétogène

Mouvements oculaires paroxystiques

(0-1 an)

MA paroxystiques (facteurs favorisants : jeûne, stress, effort physique...)

- MA paroxystiques non kinésigéniques, dyskinésies paroxystiques induites par l'exercice, ataxie paroxystique, parkinsonisme paroxystique, trouble aigu de la parole
- Accès paroxystiques de faiblesse ou paralysie
- Accès paroxystiques de douleur, migraine
- Accès paroxystiques de léthargie, somnolence, confusion, vomissements
- Perturbation aiguë de l'humeur

MA permanents :

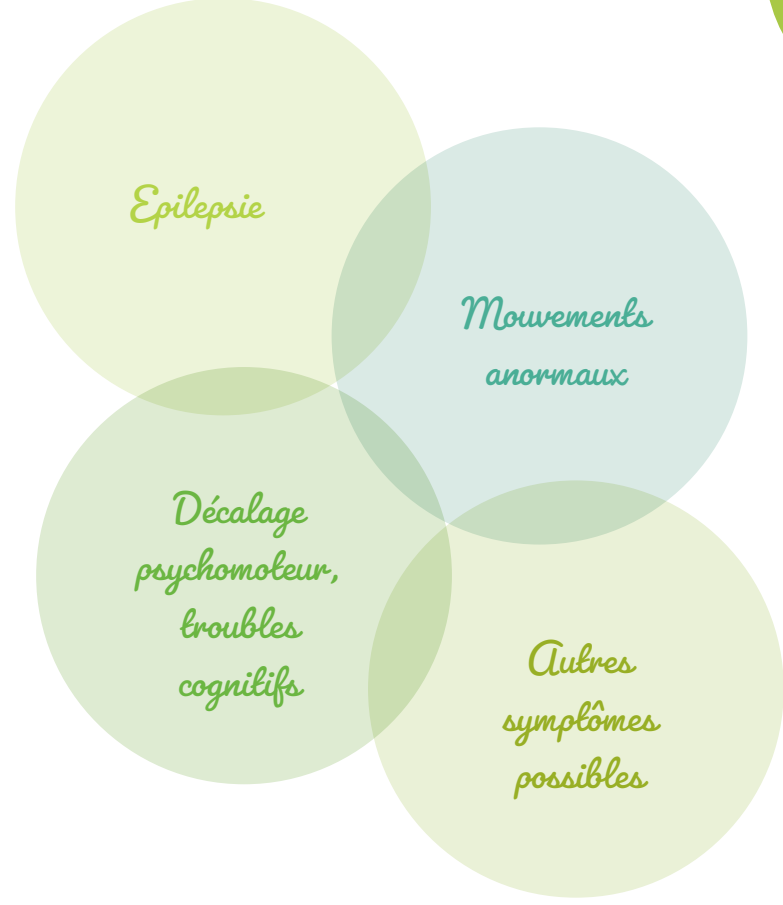
- Spasticité
- Syndrome cérébelleux
- Mouvements anormaux permanents complexes: Dystonie, choréathétose, myoclonies, tremblements

Troubles du neuro-développement

- Déficience intellectuelle légère à sévère
- Autres troubles du neurodéveloppement (troubles cognitifs complexes, dont troubles attentionnels, exécutifs, praxiques)
- Peuvent être associés à une microcéphalie acquise ou à un fléchissement de la courbe de périmètre crânien

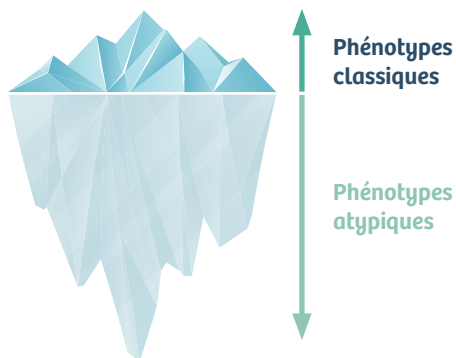
Les symptômes

Glut1DS se caractérise par un **large spectre phénotypique**. La combinaison et la sévérité des symptômes sont très variables d'un patient à l'autre, allant d'un phénotype sévère à début précoce à des symptômes modérés à début tardif.



Ces symptômes sont souvent favorisés et aggravés par le jeûne, la fatigue, l'exercice ou encore le stress.

Méconnue des professionnels de santé, cette **maladie rare très protéiforme** est aujourd'hui mal diagnostiquée. Pourtant, pour le bon développement des enfants, il est important qu'ils soient **traités** (en particulier par **régime céto-gène**) dès le plus jeune âge, afin de proposer à leur cerveau une alternative énergétique au glucose.



Les résultats d'une large étude française¹ ont montré que parmi les patients nouvellement diagnostiqués :

50%
présentent une
ÉPILEPSIE

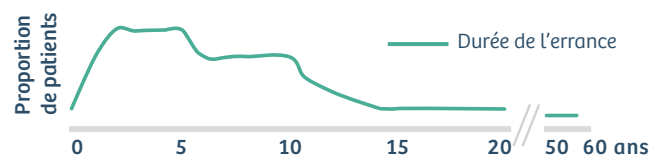
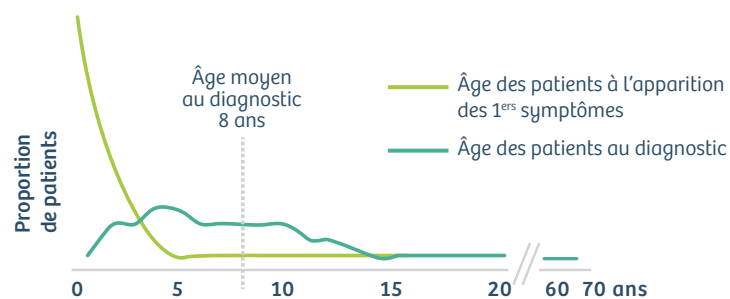
50%
présentent des
MOUVEMENTS ANORMAUX

20%
sont des
ADULTES



Épidémiologie

- La prévalence de la maladie est estimée à 1/24 000 ; 90 % des patients seraient non diagnostiqués².
- Aucun sexe ratio n'a été observé, la maladie est détectée dans toutes les origines ethniques.
- Symptômes neurologiques, survenant dans 1/3 des cas avant l'âge d'1 an.
- L'errance diagnostique moyenne en France est de 8 ans.



À retenir :

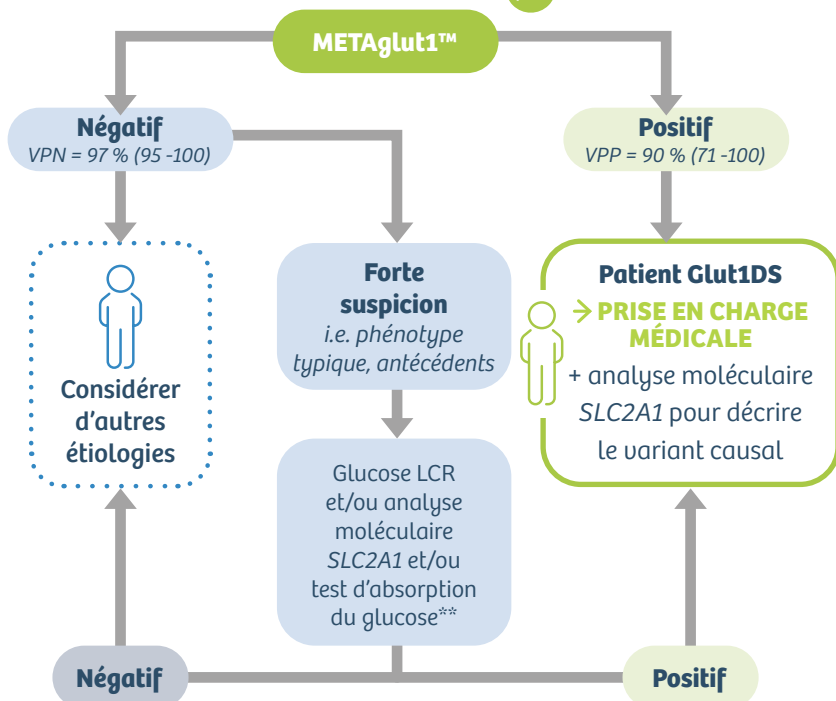
- ➔ Le **diagnostic précoce** est un enjeu stratégique de santé publique ;
- ➔ Le développement d'un outil **simple, rapide et non invasif, accessible à tous**, est donc très utile pour un diagnostic précoce.

Stratégie diagnostique*

(enfant et adulte)

Suspicion clinique

- Troubles du neurodéveloppement
- Épilepsie
- Mouvements anormaux (permanents ou paroxysmaux)



*Stratégie publiée dans la revue Neurology¹ et recommandée par la HAS : Avis n°2023.0011/AC/SEAP du 30 mars 2023 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à l'inscription sur la liste des actes et prestations mentionnée à l'article L. 162-1-7 du code de la sécurité sociale du test METAgglut1™.

**En France, le test d'absorption du glucose est seulement disponible à l'Institut de Génétique Moléculaire de Montpellier (IGMM). La demande de cette analyse peut être faite à METAFORA biosystems.

Le diagnostic



Le diagnostic de ce syndrome repose sur un faisceau d'arguments ; il n'y a pas de "gold standard".

L'étude française¹ a montré que :

- Le test METAgglut1™, comme la mesure de la glycorachie, est fiable dans environ 80 % des cas ;
- Le test METAgglut1™ peut **aider à l'interprétation** de l'analyse moléculaire lorsque le résultat est incertain ou non concluant.

Le TEST METAgglut1™ s'inscrit donc comme examen de première intention dans la stratégie diagnostique du Glut1DS.

Test METAgglut1™

Une simple prise de sang, pas besoin d'être à jeun

Permet de tester précocement tout phénotype

Remboursé pour l'enfant et l'adulte*

Performances équivalentes à la glycorachie

Résultat rapide (24-72 hrs)

Peut contribuer à caractériser les VUS (Variant of Uncertain Significance)

Principe :

Quantification de l'expression de GLUT1 à la surface des globules rouges

Réalisation en laboratoire de ville ou à l'hôpital :

- Prélèvement sanguin sur tube EDTA (1 tube EDTA pédiatrique de 3 mL suffit ; en cas de difficulté, 1 microtube peut être utilisé ; à partir de 3 mois)
- Pas besoin d'être à jeun
- Analyse jusqu'à 7 jours après prélèvement, par l'hôpital Bichat ou par le Laboratoire Cerba, accompagné d'une fiche de demande d'analyse, à télécharger avec le QR Code (excepté pour les prescriptions APHP à destination de l'hôpital Bichat)
- Stockage du prélèvement à 4°C

Résultat :

Disponible en 24 h-48 h
Le seuil de positivité est < -24 %



Le test METAgglut1™ est un dispositif médical de diagnostic *in vitro* utilisé pour l'aide au diagnostic du syndrome de déficit en Glut1. Il peut être délivré sur prescription pour tout patient suspecté selon les conditions prévues par la Décision du 2 janvier 2024 de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie relative à la liste des actes et prestations pris en charge par l'assurance maladie. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000049144839>.

En cas de forte suspicion, les patients peuvent être adressés à l'hôpital pour bénéficier d'un dosage du glucose LCR et/ou d'une analyse moléculaire du gène *SLC2A1* pour compléter la stratégie diagnostique.



Mesure de la Glycorachie (ponction lombaire)

Principe :

Recherche d'une hypoglycorachie, évocatrice de la maladie

Réalisation :

Prélèvement du liquide céphalo-rachidien (LCR) par ponction lombaire. Le dosage de la glycémie doit être couplé, après un jeûne de 8 h

Résultats :

Disponible en quelques heures

La valeur évocatrice de la pathogénicité est $< 2,2$ mmol/L (40 mg/dL) et/ou un rapport Glucose-LCR / Glycémie $< 0,45$



Analyse moléculaire du gène *SLC2A1*

Principe :

Analyse moléculaire du gène *SLC2A1* par séquençage NGS et/ou Sanger, plus ou moins associée à une analyse MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification). Elle permet de détecter les variants pathogènes du gène.

Réalisation :

Prélèvement sanguin sur tube EDTA après recueil du consentement

Résultats :

Disponibilité très variable allant de quelques semaines à plusieurs mois. L'interprétation du résultat peut être confirmée par le centre de référence.



Le **régime cétogène** est un traitement de référence du syndrome de déficit en GLUT1. D'autres traitements métaboliques sont en cours de développement.

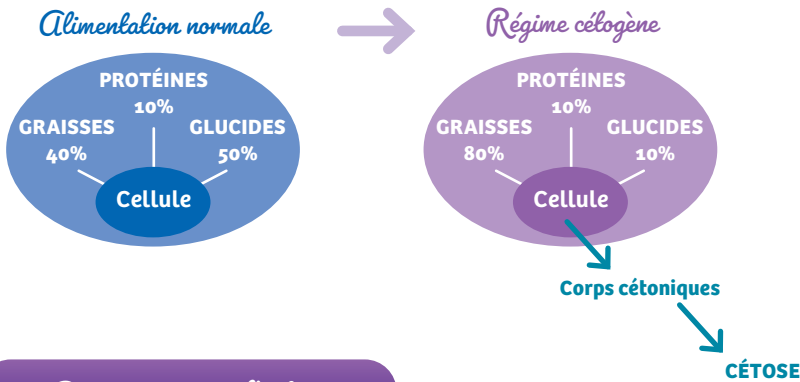
Qu'est-ce que le régime cétogène ?

Le régime cétogène est un **traitement nutritionnel** qui conduit à une modification profonde du métabolisme énergétique en compensant le métabolisme glucidique déficient par l'apport de **corps cétoniques** en grande quantité.

Ce régime repose sur une diminution massive des apports en glucides dans l'alimentation et une **augmentation majeure des apports en lipides** atteignant jusqu'à 70 à 90 % de l'apport énergétique total. Les apports protéiques sont ajustés afin de couvrir les apports nutritionnels conseillés.



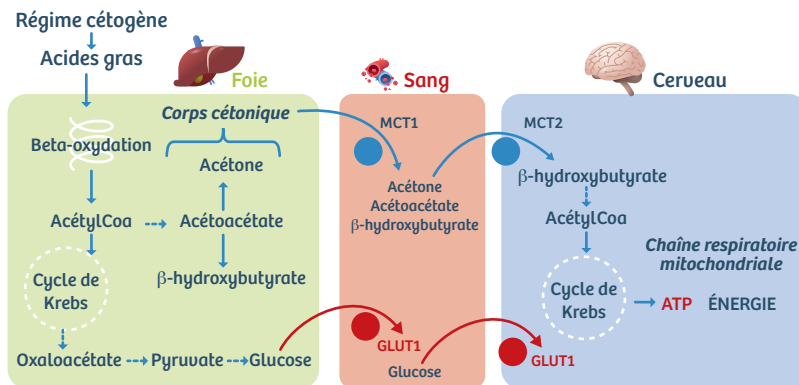
Le rôle du régime cétogène est de fournir une source d'énergie alternative au cerveau: **les corps cétoniques** (acétone, acétoacétate, β -hydroxybutyrate) au dépens du glucose.



Son mécanisme d'action

Cette alimentation particulière permet de produire un **état de cétose** en utilisant l'oxydation des acides gras dans les mitochondries hépatiques. Les corps cétoniques sont ensuite transportés dans la circulation sanguine et traversent la barrière hémato-encéphalique permettant leur utilisation au niveau cérébral.

Les corps cétoniques sont alors convertis en Acétyl-CoA qui va pouvoir alimenter le Cycle de Krebs et conduire à la production d'énergie. Le régime cétogène permet donc un fonctionnement cérébral avec un apport énergétique suffisant.



Production de corps cétonique suite à l'initiation du régime cétogène

Efficacité clinique du régime cétogène

80% des patients présentent une amélioration supérieure à 90 % et observent une **réduction des crises** d'épilepsie, des mouvements anormaux et de leurs problèmes cognitifs⁴.

Chez l'enfant, l'efficacité et la tolérance du régime cétogène sont bien établis⁴. Cependant, le bénéfice est moins important sur les troubles cognitifs quand ceux-ci sont sévères ou durablement présents. Un diagnostic rapide suivi d'une mise en place immédiate du régime cétogène dont le ratio est le plus élevé possible permettra d'optimiser la trajectoire neurodéveloppementale et ainsi impacter positivement le devenir des patients dont la sévérité du handicap est notamment lié au degré d'atteinte cognitive.

Les différents types de régime cétogène

Régime cétogène classique 4:1 ou 3:1

Ce régime cétogène repose sur une proportionnalité entre les lipides et l'ensemble glucides-protéines dans l'alimentation. Ex : le régime 4:1 doit apporter 4 g de lipides pour 1 g de [protéines + glucides]

Régime Atkins modifié

Cette version consiste à apporter des lipides et des protéines sans restriction calorique, mais en limitant drastiquement la quantité journalière de glucides (10g/jours pour les enfants, 15 g/j pour les adolescents et 20g/j pour les adultes). Cette variante a été conçue pour diminuer les contraintes et améliorer l'acceptabilité du régime sur la durée.

Valeurs nutritionnelles moyennes	Pour 100 g	Pour 10 g
Énergie	1563 kJ 380 kcal	156 kJ 38 kcal
Matières grasses dont acides gras saturés	40 g 25,6 g	4 g 2,5 g
Glucides dont sucres	2,9 g 2,9 g	0,29 g 0,29 g
Protéines	2 g	0,2 g
Sel	0,07 g	0,007 g

Quantité de lipides :
40 g pour 100 g de crème

Quantité de glucides :
2,9 g pour 100 g de crème

Quantité de protéines :
2 g pour 100 g de crème

Calcul du ratio :
$$\frac{40}{(2,9+2)} = 8:1$$

À retenir

Le régime cétogène

- Est un traitement de première ligne pour le **Glut1DS**
- Est très efficace pour contrôler les crises épileptiques
- Doit être prescrit avec le ratio le plus élevé dans la mesure du possible
- Doit être introduit le plus rapidement possible

Mise en place du régime cétogène

1 Accueil dans des centres spécialisés

Les régimes cétogènes sont initiés dans des **centres spécialisés** composés d'une équipe médicale pluridisciplinaire (médecins, diététiciens/nutritionnistes, psychologues)⁵.

2 Hospitalisation

L'hospitalisation dure 3 à 5 jours et permet de contrôler la tolérance au régime mais aussi de faire une **éducation diététique** du patient et de son entourage. Un équilibre doit être identifié avec le patient afin de trouver le régime qui lui convient le mieux pour traiter ses symptômes tout en restant faisable sur le long terme dans le cadre de la vie quotidienne du patient. Une supplémentation en vitamines est habituellement prescrite pour limiter les insuffisances nutritionnelles.

3 Suivi clinique

Il est recommandé d'instaurer une **surveillance clinique** (croissance, évolution pondérale, fréquence des crises) et une **surveillance biologique** (hémogramme, ionogramme, profil lipidique, glycémie, corps cétonique sérologique et taux de carnitine) afin de prévenir l'apparition de carences et de dépister d'éventuelles complications. Les patients doivent être revus régulièrement afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance du régime cétogène et, pour optimiser la prescription médicale si nécessaire.

L'adhésion stricte au régime est nécessaire pour apporter un bénéfice au patient; la principale difficulté sera donc de maintenir le régime cétogène.

LA GAMME KETOCAL®

pour faciliter le régime cétogène



- **Simplifie la mise en place du régime cétogène** pour les soignants
- **Améliore l'observance** des patients à leur régime⁶
- Apporte des vitamines, minéraux et oligoéléments pour **limiter le risque de carences** lié au régime
- Permet de réduire la fréquence des crises épileptiques.

LE GRAND (+)

KetoCal® peut-être incorporé dans des recettes et permet donc de diversifier la préparation des repas.

Pour quels patients ?

- **KetoCal® 3:1** : pour les patients de 0 à 3 ans
- **KetoCal® 4:1 Neutre** : pour les patients de plus de 1 an
- **KetoCal® 4:1 Vanille** : pour les patients de plus de 3 ans

KetoCal® est une denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales, pouvant être déliurée en rétrocession hospitalière par les pharmacies à usage intérieur selon les conditions prévues par la circulaire ministérielle (Circ. ministérielle DSS-IC/DGS/DH n° 96-403 du 28.06.1996). À utiliser sous contrôle médical.



NUTRIMENTS		Pour 100 g	Pour 100 g
Énergie	<i>kJ</i> <i>kcal</i>	2906 704	2935 711
Lipides	<i>g</i>	69,2	68,6
dont saturés	<i>g</i>	26,1	26,6
dont monoinsaturés	<i>g</i>	22,7	24,0
dont polyinsaturés	<i>g</i>	20,4	18,0
TCL	<i>%</i>	100	99
DHA	<i>mg</i>	110	180
ω6/ω3	<i>%</i>	8,9	10,8
Glucides	<i>g</i>	2,8	7,2
dont sucres	<i>g</i>	0,68	5,4
dont lactose	<i>g</i>	0,17	5,1
Fibres	<i>g</i>	5,4	-
dont solubles	<i>g</i>	3,1	-
dont insolubles	<i>g</i>	2,3	-
Protéines	<i>g</i>	14,3	15,4
Sel	<i>g</i>	1,3	0,89
Lipides/(Protéines+Glucides)	<i>ratio</i>	4:1	3:1
VITAMINES			
Vitamine A	<i>µg</i>	320	389
Vitamine D	<i>µg</i>	10,5	17,0
Vitamine E	<i>mg E-α-T</i>	11,7	9,0
Vitamine K	<i>µg</i>	51,4	55,4
Vitamine C	<i>mg</i>	60,0	95,6
Thiamine (B ₁)	<i>mg</i>	0,70	710
Riboflavine (B ₂)	<i>mg</i>	0,87	710
Niacine (B ₃)	<i>mg</i>	4,9	5,0
Acide pantothénique (B ₅)	<i>mg</i>	2,9	6,0
Pyridoxine (B ₆)	<i>mg</i>	0,87	710
Biotine (B ₇)	<i>µg</i>	19,1	14,2
Acide folique (B ₉)	<i>µg</i>	116	106
Cobalamine (B ₁₂)	<i>µg</i>	1,3	1,4
Choline	<i>mg</i>	324	225
Inositol	<i>mg</i>	22,1	155
MINÉRAUX			
Sodium	<i>mg</i>	529	355
Potassium	<i>mg</i>	855	920
Chlore	<i>mg</i>	800	545
Calcium	<i>mg</i>	780	810
Phosphore	<i>mg</i>	462	546
Magnésium	<i>mg</i>	107	78,1
OLIGO-ÉLÉMENTS			
Fer	<i>mg</i>	8,0	12,1
Zinc	<i>mg</i>	4,40	8,5
Iode	<i>µg</i>	86,2	104
Cuivre	<i>mg</i>	0,55	0,51
Fluor	<i>mg</i>	-	-
Sélénium	<i>µg</i>	30,0	27,0
Chrome	<i>µg</i>	15,7	29,0
Manganèse	<i>mg</i>	0,44	140
Molybdène	<i>µg</i>	31,7	34,9



Nutricia® vous propose des formations complémentaires dans le cadre de la mise en place d'un régime cétogène.

ENTRETIEN DE NUTRITION SUR LE RÉGIME CÉTOGÈNE



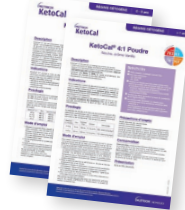
- Formation organisée une fois par an et animée par des professionnels de santé expérimentés.
- Mise en avant de cas pratiques et échanges de connaissances.

www.monregimecetogene.fr

REPLAY DES FORMATIONS



DOCUMENTS PRATIQUES



RECOMMANDATIONS



Mise en œuvre du Test METAGlut1™

Laboratoire Cerba
7-11 Rue de l'Équerre 95310 Saint-Ouen-l'Aumône
src@lab-cerba.com



Hôpital Bichat Claude-Bernard
Laboratoire de Biochimie - 3ème étage de la tour
46 rue Henri Huchard 75877 Paris cedex 18



Fabricant Test METAGlut1™
et mise en œuvre du test d'absorption du glucose
METAFORA biosystems
29 rue du Faubourg Saint-Jacques 75014 PARIS
contact@metafora-biosystems.com



Gamme de produits KetoCal®
NUTRICIA
17/19 rue des deux gares, CS 50149
92565 Rueil-Malmaison Cedex
nutricia.fr@gmail.com



ASSOCIATIONS DE PATIENTS

Association sur le Syndrome du Déficit en Glut1
4A, Allée des Sports 64600 ANGLET - France
<https://asdglut1.wixsite.com/asdglut1>



Glut1 Deficiency Foundation
PO Box 737 Owingsville, KY 40360 - United States
<https://www.g1dfoundation.org/>



Références

1. Mochel et al. Prospective Multicenter Validation of a Simple Blood Test for the Diagnosis of Glut1 Deficiency Syndrome. *Neurology*. 2023.
2. Symonds JD et al. Incidence and phenotypes of childhood-onset genetic epilepsies: a prospective population-based national cohort. *Brain*. 2019.
3. Gras D et al. A simple blood test expedites the diagnosis of glucose transporter type 1 deficiency syndrome. *Ann Neurol*. 2017.
4. Klepper J et al. Glut1 deficiency syndrome (Glut1DS): State of the art in 2020 and recommendations of the international Glut1DS study group. *Epilepsia Open*. 2020.
5. Kass H R et al. Use of dietary therapies amongst patients with GLUT1 deficiency syndrome. *Seizure*. 2016.
6. Karimzadeh et al. Effects of a Formula-Based Ketogenic Diet on Refractory Epilepsy in 1 to 3 Year-Old Patients under Classic Ketogenic Diet. *Iran J Child Neurol*. 2019.

Glut1DS

Les points essentiels



1

Causes

Défaut de fonctionnement du transporteur de glucose Glut1

2

Signes cliniques

- Épilepsie pharmacorésistante (tous types de crises)
- Décalage dans les acquisitions psychomotrices
- Microcéphalie acquise
- Troubles moteurs permanents (ataxie, dystonie, spasticité) et/ou paroxystiques
- Fluctuation des symptômes selon les périodes de vie et aggravation des signes avec le jeûne, l'effort physique, le stress

3

Stratégie diagnostique

- 1• Test sanguin METAGlut1™ en première intention
- 2• Analyse moléculaire du gène *SLC2A1*
- 3• Glycorachie

4

Traitement

- Traitement nutritionnel pour compenser le déficit en glucose
- Pour le régime cétogène, formule prête à l'emploi KetoCal®