

75. GLUT-1 (syndrome de Vivo)

Synonymes :

Syndrome De Vivo

Syndrome de déficience du transporteur du glucose de type 1

GLUT1-DS

Défaut de transport du glucose

Nom le plus commun :

GLUT-1 (syndrome de Vivo)

Introduction

Le syndrome de déficience en GLUT1 (GLUT1DS) est une maladie métabolique rare et héréditaire. Le "métabolisme" désigne la transformation et le traitement des substances dans notre corps. Il est nécessaire à la construction de tissus tels que les muscles, les os et les organes et à la libération d'énergie. Le métabolisme a lieu dans toutes les cellules de notre corps, où les enzymes font leur travail.

Contexte

Le GLUT1DS a été décrit pour la première fois en 1991 par le Dr de Vivo aux États-Unis. Le problème du GLUT1DS est que le glucose (sucre) ne peut être correctement transporté vers le cerveau. GLUT1 est la protéine qui transporte le glucose à travers la barrière hémato-encéphalique (BHB). La BHB est une barrière naturelle, formée par la paroi des vaisseaux sanguins du cerveau, qui sépare le cerveau du reste du corps. La BHB protège les cerveaux ; elle empêche, par exemple, que toutes sortes de substances pénètrent simplement dans les cerveaux. Le glucose est nécessaire comme carburant pour les cellules cérébrales et, par conséquent, un défaut de transport comme le GLUT1-DS est mauvais pour le cerveau. Le cerveau est constamment à court de carburant.

L'enzyme défectueuse ou manquante

Le gène SLC2A1, situé sur le bras court du premier chromosome, code pour la protéine GLUT1 (glucose transporter protein type 1). Cette protéine fait partie des membranes cellulaires qui transportent le glucose du sang vers les cellules. GLUT1 est également impliqué dans le transport du glucose à travers la barrière hémato-encéphalique. Le glucose est le carburant des cellules. Les mutations du gène SLC2A1 réduisent l'activité du GLUT1, ce qui fait que moins de glucose atteint le cerveau. Cela entraîne les signes et les symptômes associés au syndrome de déficience en GLUT1.

Occurrence

Le GLUT1DS est une maladie rare. Vers 2008, une centaine de patients ont été décrits dans la littérature mondiale. Nous savons maintenant que la maladie est plus fréquente qu'on ne le pensait et que les symptômes peuvent varier considérablement d'un patient à l'autre. En Norvège, une étude a estimé la fréquence du GLUT1DS à 2,6 par million de personnes. Toutefois, cette estimation est probablement trop faible, car la maladie passe facilement inaperçue.

Symptômes

La grossesse et la naissance se déroulent normalement, de même que les scores APGAR et le poids à la naissance. Dans le phénotype classique (schéma des symptômes), les crises d'épilepsie commencent généralement au cours des deux premières années de la vie. Certains patients ont des crises quotidiennes, d'autres une fois par jour, une fois par semaine ou une fois par mois. La caractéristique commune est que les crises répondent souvent mal aux médicaments antiépileptiques et s'améliorent rapidement après avoir commencé un régime cétogène. En outre, les enfants peuvent présenter des crises de courte durée de mouvements oculaires horizontaux, verticaux ou circulaires. En outre, des retards de développement et des difficultés d'apprentissage apparaissent. Certains patients ont une tête relativement petite. Ils peuvent également avoir des difficultés de coordination (ataxie) et la tension musculaire dans les premières années de vie est souvent faible (hypotonie). La spasticité est également présente.

Nous savons maintenant que le tableau clinique du GLUT1DS est plus large que le tableau classique décrit ci-dessus et que la gravité des symptômes peut varier de légère à sévère. Outre les patients présentant un tableau neurologique complexe avec épilepsie, retard mental et troubles du mouvement, on observe également des phénotypes plus légers, tels que des patients ne présentant pas d'épilepsie ou des problèmes liés à l'exercice physique.

Diagnostic

Le diagnostic du GLUT1DS est posé sur la base d'un examen clinique associé à une ponction lombaire. Une ponction lombaire est nécessaire pour examiner le liquide céphalo-rachidien. Dans le liquide céphalo-rachidien, on trouve un faible taux de glucose, alors que la glycémie est normale. La recherche a montré qu'en principe tous les patients peuvent être réhabilités avec une ponction lombaire. L'IRM et le scanner du cerveau sont normaux dans le cas du GLUT1-DS.

Le diagnostic peut être confirmé par un test génétique, qui permet de découvrir, chez la majorité des patients, une mutation du gène SLC2A1. Cependant, il existe également des patients atteints du syndrome de déficience en GLUT1 qui ne présentent aucune mutation du gène SLC2A1. Ce dernier groupe de patients bénéficie également d'un régime cétogène. Cela souligne l'importance de la ponction lombaire dans le processus de diagnostic.

Le test prénatal est possible si l'anomalie génétique du membre de la famille est connue.

Traitement

Le GLUT1DS n'est pas curable. Pour contrôler les crises, le premier choix de traitement est un régime cétogène. Il s'agit d'un régime très riche en graisses et en glucides. Ce régime contient également relativement peu de protéines. Un régime cétogène doit être prescrit par un médecin qui a de l'expérience dans ce domaine et doit être supervisé par un diététicien expérimenté. Un régime très riche en graisses amène l'organisme à produire des corps cétoniques, qui ne sont normalement produits que lorsque nous jeûnons pendant de longues périodes. Les corps cétoniques peuvent atteindre le cerveau chez les patients atteints du GLUT1DS et servir de carburant alternatif pour le cerveau. Souvent, les crises d'épilepsie diminuent considérablement après avoir commencé le régime, voire disparaissent.

complètement. De même, les troubles du mouvement, surtout s'ils s'apparentent à des crises, peuvent être considérablement réduits par un régime. Malheureusement, le régime alimentaire a moins d'effet sur le développement mental, mais les familles et les amis constatent souvent un effet positif sur le développement cognitif.

Actuellement, le régime cétogène est le premier choix de traitement, mais en raison de la stricte restriction en glucides, il est souvent difficile pour les patients et les parents de maintenir ce régime.

Une étude a été réalisée afin d'examiner l'effet du régime Atkins modifié, dont le régime est moins strict que le régime cétogène, chez des patients adolescents et adultes atteints de GLUT1DS. Les patients ont connu une amélioration significative de la fréquence et de la gravité des troubles du mouvement, en particulier ceux de type épileptique. L'étude a donc montré que le régime Atkins modifié est une bonne alternative au régime cétogène pour les adolescents et les adultes atteints de GLUT1DS.

L'acide alpha-lipoïque (acide thioctique) a été décrit comme favorisant le transport du glucose, du moins dans des études in vitro (cellules). Des suppléments d'acide alpha-lipoïque sont parfois recommandés, malgré le manque de preuves chez les patients. Jusqu'à présent, les résultats sont modérés.

En outre, ces dernières années, un bon effet de l'oxcarbazépine et de l'acétazolamide sur l'épilepsie et sur ce qu'on appelle l'effort de saisie lié à la dystonie a été décrit, cependant il s'agit dans tous les cas de rapports de cas (descriptions dans la littérature chez un ou quelques patients seulement). Ces médicaments n'ont pas encore fait l'objet d'une étude systématique, de sorte que l'on ne sait pas encore s'ils seraient bénéfiques à des groupes plus importants de patients atteints de GLUT1DS.

Aux États-Unis, une étude est en cours pour examiner l'effet de l'huile C7 chez les patients atteints du GLUT1DS.

Un certain nombre de médicaments sont connus pour réduire le transport du glucose à travers la barrière hémato-encéphalique et ne sont donc pas recommandés pour les patients atteints du syndrome GLUT1. Il s'agit notamment des barbituriques (le phénobarbital, par exemple, est également prescrit aux enfants épileptiques, mais il aggrave l'état de l'enfant) et des méthylxanthines (elles inhibent le transport du glucose). Les méthylxanthines sont également présentes dans le café et d'autres produits caféinés.

Évolution de la maladie

Étant donné que le trouble GLUT1DS n'est connu que depuis 20 ans et qu'il est principalement diagnostiqué chez les enfants, on sait peu de choses sur le pronostic final du GLUT1DS. En 2013, une étude a été menée par le Dr Leen et le Prof. Willemsen dans laquelle des patients adultes atteints de GLUT1DS ont été suivis et tous les adultes décrits dans la littérature scientifique à ce jour ont été répertoriés. L'étude montre que chez les patients présentant le phénotype complexe classique du GLUT1DS, les symptômes évoluent avec l'âge, l'épilepsie étant généralement le symptôme dominant dans l'enfance. À l'adolescence ou au début de l'âge adulte,

l'épilepsie passe au second plan, mais les troubles du mouvement de type épilepsie s'aggravent ou se développent. Le handicap mental reste plus ou moins stable au cours de la vie.

Hérédité

Les maladies métaboliques sont des maladies héréditaires. Cela signifie que vous êtes né avec la maladie et que vous ne pouvez pas en guérir.

Autosomique dominant

Dans chaque cellule du corps, le matériel héréditaire est présent en double et divisé en paires de chromosomes. Il y a 22 paires égales (autosomes) par cellule, tandis que la 23e paire est déterminante pour le sexe et diffère entre une femme qui a deux chromosomes X et un homme qui a un chromosome X et un chromosome Y.

Cette maladie métabolique est transmise de manière autosomique dominante. Autosomique signifie que le gène anormal est situé sur l'un des 22 chromosomes normaux. Les garçons comme les filles peuvent être touchés. En outre, un seul gène anormal est responsable de la maladie (dominant). Dans ce cas, le gène normal ne compense pas suffisamment. Un enfant atteint d'une maladie autosomique dominante a hérité d'un gène différent pour une enzyme particulière de l'un de ses parents. Ce parent est également atteint de la maladie. Une personne atteinte d'une maladie autosomique dominante a 50 % de chances d'avoir un enfant atteint de la même maladie.

Toutefois, la plupart des nouveaux patients contractent la maladie à la suite d'une nouvelle mutation du gène (de novo). Cette mutation s'est produite chez le patient et n'a pas été transmise par les parents. La probabilité que les parents aient un autre enfant atteint de GLUT1-DS est donc très faible. Si un adulte atteint de GLUT1-DS a lui-même des enfants, il a 50 % de chances d'avoir un enfant atteint de GLUT1-DS.