

Sébastien Lebon<sup>1</sup>, Claudia Poloni<sup>2</sup>, Christian Korff<sup>2</sup>, Luisa Bonafé<sup>3</sup> et Eliane Roulet-Perez<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Unité de Neurologie et Neuroréhabilitation Pédiatrique, Département Médico-Chirurgical de Pédiatrie, CHUV, Lausanne

<sup>2</sup> Neuropédiatrie, Service des Spécialités Pédiatriques, Département de l'Enfant et de l'Adolescent, HUG, Genève

<sup>3</sup> Division de Pédiatrie Moléculaire, CHUV, Lausanne

### Résumé

Le déficit en transporteur du glucose de type 1 (GLUT1DS) est une affection neuro-métabolique autosomique dominante due à des mutations sur le gène *SLC2A1*, initialement caractérisée par la combinaison d'une épilepsie à début précoce, de mouvements anormaux, de troubles du tonus, d'un retard de développement et d'une microcéphalie acquise secondaire. Le diagnostic est basé sur la mise en évidence d'une hypoglycorachie (< 2,5 mmol/L) et d'un rapport glycorachie/glycémie < 0,52. L'importance et la sévérité des symptômes sont cependant très variables et des formes beaucoup plus modérées ont été récemment décrites en particulier des tableaux pouvant ressembler à des épilepsies généralisées idiopathiques ou cryptogéniques (EGI/C). Dans ces cas, familiaux ou isolés, les sujets peuvent se présenter avec un développement normal et une analyse du liquide céphalo-rachidien faussement rassurante. Un diagnostic de GLUT1DS a une grande importance sur le pronostic, car cette affection est souvent réfractaire aux antiépileptiques, mais est traitable par un régime cétogène.

Nous faisons l'hypothèse que le GLUT1DS puisse être une cause méconnue d'EGI/C. Le but de cette étude est de déterminer la prévalence des mutations sur le gène *SLC2A1* dans une population d'enfants avec EGI/C et de préciser la description clinique des sujets affectés, de façon à pouvoir établir des critères cliniques/EEG permettant un diagnostic différentiel et une prise en charge plus précoce de la maladie.

**Epileptologie 2011; 28: 107 – 110**

**Mots clés :** Déficit en GLUT1, épilepsie généralisée idiopathique/cryptogénique

### Glucose Transporter Type 1 Deficiency Syndrome in Idiopathic and Cryptogenic Generalized Epilepsies of Childhood

Cerebral glucose transporter deficiency syndrome (GLUT1DS) is an autosomal dominantly inherited neurometabolic disorder, due to *SLC2A1* mutations, characterized by early-onset epilepsy, abnormal movements and tone, developmental delay, and acquired microcephaly. The diagnosis is based on hypoglycorachia and low glucose CSF/serum ratio, a key biochemical feature which is usually searched only upon specific suspicion of the disorder. Recent reports have however highlighted widely variable severity of symptoms and the existence of mild forms masquerading idiopathic/cryptogenic generalized epilepsies (I/CGE). These cases can present with normal development and cerebrospinal fluid analysis in the normal range. Early diagnosis of GLUT1 deficiency has a major impact on prognosis, since this condition is often refractory to antiepileptic drugs and treatable by ketogenic diet.

We postulate that GLUT1 deficiency could be an unrecognized cause of I/CGE. The purpose of this study is to determine the prevalence of mutations of the *SLC2A1* gene in a population of children with I/CGE and to refine the clinical description of affected subjects in order to establish clinical and EEG criteria that may allow early recognition and management of this disorder.

**Keywords:** GLUT1 deficiency syndrome, idiopathic/cryptogenic generalized epilepsy

## Defizit an zerebralem Glukosetransporter des Typs 1 bei generalisierter idiopathischer und kryptogener Epilepsie im Kindesalter

Das Defizit an Glukosetransporter des Typs 1 (GLUT1DS) ist eine autosomal-dominante neurometabolische Erkrankung, hervorgerufen durch Mutationen des Gens *SLC2A1*, welche sich ursprünglich auszeichnet durch eine Kombination von Frühepilepsie, Bewegungsanomalien, tonischen Störungen, Entwicklungsrückständen und einer erworbenen, sekundären Mikrozephalie. Die Diagnose fundiert auf dem Nachweis einer Hypoglycorachie (<2,5mmol/L) und einem Verhältnis Glycorachie/Glyzämie<0,52. Ausmass und Schweregrad der Symptome sind jedoch sehr unterschiedlich und es wurden in jüngster Zeit viel weniger ausgeprägte Formen beschrieben mit Krankheitsbildern, welche teilweise denjenigen einer generalisierten idiopathischen oder kryptogenen Epilepsie (EGI/K) ähneln können. In solchen, familiär oder vereinzelt auftretenden Fällen, können die Betroffenen einen normalen Entwicklungsstand und auch unauffällige Befunde bei der Untersuchung der zerebrospinalen Flüssigkeit aufweisen. Die GLUT1DSD-Diagnose ist hier von ausschlaggebender Bedeutung für die Voraussage des weiteren Verlaufs, denn diese Erkrankung spricht oft auf eine antiepileptische Therapie nicht an, ist jedoch über eine ketogene Diät therapierbar.

Wir vermuten im Glukosetransporter GLUT1DS eine unerkannte Ursache von EGI/K. Die Studie hat zum Zweck, die Prävalenz von Mutationen auf dem *SLC2A1*-Gen in einer von EGI/C betroffenen Kinderpopulation zu erheben und die klinische Beschreibung der Betroffenen zu präzisieren, um so klinische Kriterien/EEGs für eine differenzierte Diagnose und therapeutische Frühmassnahmen festzulegen.

**Schlüsselwörter:** Mangel an GLUT1, generalisierte idiopathische/kryptogene Epilepsie

### Etat des connaissances actuelles

#### Introduction

Le déficit en transporteur de glucose de type 1 (GLUT1DS) (OMIM #606777) est une affection autosomique dominante conduisant à une réduction du transport de glucose dans le cerveau [1]. En 1991, De Vivo et al. décrivaient pour la première fois cette affection neuro-métabolique caractérisée par un tableau d'encéphalopathie précoce comprenant un retard de développement global, une microcéphalie acquise, des troubles du tonus et/ou des mouvements anormaux et une épilepsie souvent pharmaco résistante [2-4]. Depuis lors, le spectre clinique s'est considérablement élargi [5]. A côté du phénotype « classique » initialement décrit,

d'autres formes plus modérées ont été rapportées : une forme avec mouvements anormaux sans épilepsie associant une ataxie +/- dystonie et spasticité, un retard de développement global modéré et une croissance du périmètre crânien le plus souvent normale [6], et une forme avec épilepsie et dyskinésie déclenchée par l'exercice prolongé (dystonie paroxystique, choréoathétose, ballisme) [7, 8]. Dans ces formes modérées, une variation des symptômes moteurs, cognitifs et/ou des mouvements paroxystiques peut s'observer en fonction des prises alimentaires au cours du nycthémère («carbohydre responsive patients») [5]. Récemment plusieurs publications ont corrélié le GLUT1DS à des tableaux d'épilepsie généralisée idiopathique (EGI) sporadiques ou familiales à début plus ou moins précoce [9 - 12] élargissant encore le spectre clinique et laissant supposer l'existence de nombreuses formes frustes sous diagnostiquées.

La maladie étant traitable, le diagnostic est important, basé sur la mise en évidence d'un rapport Glucose LCR/plasma à jeun < 0,52 [13] et d'une mutation sur le gène *SLC2A1*. Un traitement spécifique par un régime céto-gène permet dans la majorité des cas le contrôle de l'épilepsie et/ou des mouvements anormaux et améliore la croissance du périmètre crânien [5, 14, 15] ; les effets sur la cognition sont moins évidents mais ont été rapportés en cas de prise en charge précoce [2, 16].

#### Bases génétiques et moléculaires

Parmi les 13 protéines transportant le glucose, GLUT1 est la première à avoir été identifiée [17]. Elle est codée par le gène *SLC2A1* situé sur le bras court du chromosome 1 (1p34.2). Bien qu'exprimée dans la plupart des tissus, GLUT1 l'est de manière sélective au niveau des érythrocytes, des microvaisseaux cérébraux et des astrocytes. Deux formes de la protéine existent, la forme à 55kDa étant prédominante dans les cellules endothéliales cérébrales où elle est le principal transporteur de glucose. La forme à 45kDa est détectée dans les astrocytes et pourrait jouer un rôle dans la recapture du glucose à ce niveau. GLUT1 est une protéine transmembranaire avec un canal central reliant les milieux intra- et extracellulaires. Deux domaines sont cruciaux, le premier autour du canal central, le deuxième concernant un large domaine intracellulaire [5].

La production d'une protéine GLUT1 aberrante est le résultat d'une mutation hétérozygote dans *SLC2A1*. La plupart du temps, ces mutations surviennent de novo, une transmission autosomique dominante étant cependant décrite dans les formes familiales [5]. Plusieurs types de mutations ont été identifiés et des corrélations phénotype-génotype ont été émises à partir d'une population de 55 patients avec un GLUT1DS [18] :

Le phénotype « classique » à début précoce est trouvé chez 100% des patients avec délétions exomiques multiples. Des mutations non-sens, faux-sens,

frameshift, splice site sont mises en évidence plus souvent dans les formes modérées et/ou à début tardif. Une mutation faux-sens a été corrélée à une plus grande fréquence de retard mental modéré alors que la fréquence des mouvements anormaux était plus importante dans les autres types de mutations. Cependant, des variations phénotypiques cliniques ont été observées chez des patients avec un génotype identique rendant ces corrélations difficilement interprétables et utilisables [18].

## Moyens diagnostiques

### Analyse du liquide céphalo-rachidien (LCR)

L'analyse du LCR vise à rechercher une hypoglycorachie ( $< 2,5$  mmol/L). La ponction lombaire (PL) doit être faite à jeun et précédée d'un dosage de la glycémie veineuse pour éviter toute hyperglycémie réactionnelle de stress [2, 4]. L'analyse du rapport « glycorachie/glycémie » à jeun est classiquement  $< 0,52$ . Dans les séries de De Vivo et al. et de Wang et al., les patients avec GLUT1DS avaient en moyenne un rapport entre 0,33 et 0,37 [2, 16] ; cependant, des patients avec mutation prouvée et phénotypes modérés avaient des rapports allant jusqu'à 0,59 [6, 7, 12]. La valeur de la glycorachie, bien qu'ayant déjà été rapportée normale dans des formes modérées, reste un élément plus fiable que le rapport LCR/serum [5, 10].

Un lactate bas dans le LCR ( $< 1,6$  mmol/L) est aussi un marqueur associé utile [2, 4, 16].

### EEG

Le tracé de base peut être diffusément ralenti mais aussi normal. Des décharges intercritiques épileptiformes focales sont plus fréquentes chez le nourrisson alors que des pointes ondes généralisées à 2,5-4Hz se voient plus chez l'enfant de plus de 2 ans [3, 19]. Des anomalies focales frontales uni- ou bilatérales ont été rapportées [10]. Chez les patients sensibles à la prise de glucose (« carbohydre responsive »), une différence importante peut se voir entre un EEG pré- et post-prandial [10], une amélioration significative des anomalies intercritiques et du rythme de fond apparaissant en post-prandial.

### IRM cérébrale

Le plus souvent normale, cet examen peut montrer des hyper signaux T2 de la substance blanche sous corticale chez le jeune enfant en rapport avec un retard de myélinisation [5, 20]. Un élargissement modéré des espaces péri-cérébraux non spécifique peut aussi s'observer

[16].

## Epilepsie et GLUT1 DS

L'épilepsie est un symptôme fréquent dans le GLUT1DS.

Les premiers patients étaient rapportés avec des tableaux d'encéphalopathies avec épilepsie sévère précoces souvent pharmaco-résistantes. Les crises étaient essentiellement des absences, des myoclonies et/ou des crises tonico-cloniques généralisées [2].

Plusieurs publications ont par la suite rapportés des formes plus modérées, élargissant le spectre de GLUT1DS, où les absences précoces ( $< 4$  ans) apparaissaient comme un type prédominant de crises permettant d'orienter le diagnostic [3, 9, 10].

En 2008, Roulet-Perez et al. rapportaient le cas d'un enfant avec un diagnostic initial d'EGI incluant absences et myoclonies à début précoces et, sur l'EEG, des décharges généralisées de pointes ondes entre 2 - 4 Hz. La pharmacorésistance, l'apparition de troubles des apprentissages avec une intelligence limite et la fluctuation des symptômes en rapport avec les repas ont permis le diagnostic d'un déficit en GLUT1 [10]. Cette observation a, la première, mis en évidence un lien entre un tableau clinique d'EGI et un GLUT1DS. Ces constatations ont par la suite été retrouvées dans des formes familiales d'épilepsie : en 2009, Mullen et al. rapportaient deux familles avec mutations sur *SLC2A1* chez 12 sujets présentant tous une épilepsie dont le début allait de 3 à 34 ans. 8/12 sujets présentaient un tableau d'EGI dont des cas d'épilepsie absence de début variable allant de formes précoces à des révélations tardives (âge adulte). Parmi eux, deux cas avaient une épilepsie absence de l'enfant apparemment typique. L'un d'entre eux avait évolué vers une épilepsie myoclonique juvénile. De plus, deux cas d'épilepsie myoclonico-astatique étaient rapportés ainsi que deux cas d'épilepsie partielle (1 multifocale, 1 temporale). Les crises étaient contrôlées dans 8 cas. Une intelligence normale était notée dans 10 cas. 5 sujets n'avaient aucun autre signe neurologique. De plus, les glycorachies obtenues pour trois des sujets montraient des valeurs peu abaissées voire sub-normales ( $> 2,2$  mmol/L et un rapport glucose LCR/sang à 0,52 dans un cas) [12].

Le modèle de l'épilepsie dans le GLUT1DS a donc évolué au cours du temps d'un tableau d'encéphalopathie avec épilepsie sévère à des formes familiales d'EGI ou d'autres syndromes épileptique de l'enfant, notamment le syndrome de Doose [12]. Dans ces formes très modérées, l'analyse du LCR apparaît insuffisante et faussement rassurante avec des valeurs peu abaissées voire normales.

## Hypothèses de travail et buts

### Hypothèse

- Sur la base des études de Suls et al. [11] et Mullen et al. [12], le spectre du GLUT1 apparaît large et responsable d'épilepsies généralisées (absence, myoclonies, crises tonico-cloniques généralisées, crises toniques et atoniques) idiopathiques ou cryptogéniques. Nous faisons donc l'hypothèse que le GLUT1DS pourrait être une cause monogénique méconnue d'EGI/C familiale et sporadique.

### Buts

- Déterminer dans une population d'enfants et d'adolescent avec EGI/C, la prévalence du GLUT1DS.
- Déterminer chez les sujets affectés des critères cliniques et EEG nouveaux, caractéristiques du GLUT1DS permettant un diagnostic et une prise en charge rapide et adaptée.
- En cas de découverte de mutations dans *SLC2A1*, poursuivre la corrélation phénotype/génotype.

## Méthodes

### Type d'étude

Multicentrique, transversale

### Population

Enfants suivis dans les unités de neuropédiatrie de Lausanne et Genève et des autres unités de neuropédiatrie suisses souhaitant participer à l'étude.

### Recrutements des patients

#### Critères d'inclusion

- Age  $\leq$  18 ans
- Diagnostic d'épilepsie généralisée (absences et/ou myoclonies et/ou crises tonico-cloniques généralisées et/ou crises toniques et/ou atoniques) idiopathique (développement normal, rythme de fond EEG normal, pas de pharmacorésistance) ou cryptogénique (retard de développement et/ou rythme de fond EEG anormal et/ou pharmacorésistance).

#### Critères d'exclusion

- Epilepsie symptomatique identifiée
  - Syndrome génétique connu responsable d'épilepsie (ex. Angelman, Rett,...)
  - IRM anormale pouvant expliquer l'épilepsie (trouble de la migration/gyration, séquelle d'AVC,...)
- Syndrome épileptique avec étiologie connue (Mutation sur le gène *SCN1A* pour syndrome de Dravet ou un « Genetic Epilepsy and Febrile Seizures+ »)
- La présence de crises et/ou d'anomalies EEG focales en plus de crises/décharges épileptiformes généralisées permettent d'inclure le patient, mais les sujets présentant un tableau typique d'épilepsie partielle rolandique ou un syndrome de Panaiyotopoulos sont exclus.

### Evaluation

#### Clinique

Chaque patient bénéficiera d'une évaluation clinique complète par le neuropédiatre du centre participant à l'étude à l'aide d'une fiche clinique standardisée.

#### EEG

Un enregistrement électro-encéphalographique de veille avec hyperventilation et stimulation lumineuse intermittente (et si possible de sommeil) avec 21 électrodes sera réalisé, s'il n'a pas été fait dans les 6 mois précédents, pour chaque patient entrant dans l'étude. En cas de découverte d'une mutation sur *SLC2A1* on complètera par un EEG de sommeil et un tracé pré- et post-prandial dans le centre où l'enfant a été recruté s'il n'a pas déjà été réalisé.

#### Etude moléculaire

L'ADN génomique sera extrait des leucocytes selon les procédures standard (Quiagen DNA mini kit). Les oligonucléotides pour l'amplification du gène *SLC2A1* seront dessinés sur la séquence de référence Genbank accession number NM\_006516. Les 10 exons, les régions intron-exon et la région du promoteur du gène *SLC2A1* seront amplifiées par PCR de l'ADN purifié des patients et d'au moins un contrôle par série, à partir d'une dilution à 20 ng/ul. Les amplicons seront contrôlés par gel-électrophorèse selon des méthodes standard. Les produits de PCR seront séquencés dans les deux sens en utilisant les mêmes oligonucléotides utilisés pour l'amplification et éventuellement avec des oligonucléotides internes si nécessaire. Les réactions de séquençage seront effectuées selon le protocole et avec le kit du Big

Dye v. 1.1 (Applied Biosystems) et l'électrophorèse capillaire des fragments fluorescents seront séparés sur un appareil ABI 3100 Avant (Applied Biosystems). La lecture des séquences sera programmée sur le logiciel Variant Reporter v. 1.0.

Les résultats positifs (présence d'un changement dans *SLC2A1*) seront confirmés par une 2<sup>ème</sup> amplification et séquençage à partir d'une nouvelle dilution de la solution stock de l'ADN du patient. Des délétions/duplications dans *SLC2A1* seront détectées par MLPA (Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification) en utilisant le SALSA MLPA kit P138 *SLC2A1* (MRC Holland, Amsterdam).

L'interprétation des nouvelles variantes comme pathogènes se basera sur les critères suivants : i) absence dans l'ADN de 100 contrôles de la même ethnie ; ii) introduction d'un frameshift et/ou d'un codon de stop prématuré ; iii) changement d'un acide aminé conservé à travers les espèces ; iv) analyse in silico par au moins 2 programmes de prédiction de pathogénicité.

### Investigations supplémentaires chez les patients avec changements dans le gène du GLUT1

Les patients chez lesquels une variation du gène *SLC2A1* a été trouvée seront investigués de façon plus approfondie comme suit :

- EEG pré- et post-prandial et tracé de sommeil (sieste ou après déprivation selon âge) si non obtenu auparavant.
- Ponction lombaire pour détermination de la glycorachie, du lactate et du rapport glucose LCR/plasma (en conditions standardisées le matin à jeun avec prise de sang avant la PL). Cet examen étant invasif, il sera discuté au cas par cas.
- Examen psychométrique avec utilisation d'une échelle d'intelligence de Weschler pour évaluation des compétences académiques et si possible évaluation neuropsychologique plus approfondie.
- Une étude fonctionnelle sera envisagée dans un second temps par dosage de l'activité du transporteur GLUT1 érythrocytaire.

### Ethique

Un consentement éclairé sera obtenu pour chaque patient signé par le répondant légal des enfants ainsi que par l'enfant lui-même si âgé de plus de 14 ans. Le formulaire de consentement ainsi qu'une feuille d'information expliquant les buts de l'étude, les implications diagnostiques et thérapeutiques et les procédures pratiques seront donnés à chaque famille lors d'un entretien de l'investigateur ou d'un collaborateur lors du recrutement du patient. Le formulaire de consentement ainsi que la feuille d'information (en français

et allemand) seront soumis à la commission d'éthique de l'Université de Lausanne et de Genève ainsi qu'aux différentes commissions d'éthique affiliées aux centres désirant participer à l'étude.

### Apports et innovations de l'étude

L'étude de la prévalence du GLUT1DS dans un large groupe d'enfants épileptiques n'a encore jamais été faite. De nombreux syndromes épileptiques de l'enfant restent de cause inexpliquée et GLUT1DS pourrait être une de ces causes dont la fréquence et l'importance restent à déterminer. L'étude des enfants affectés pourrait, dans un second temps, permettre d'identifier des caractéristiques cliniques, neuropsychologiques et électro physiologiques spécifiques aux formes d'épilepsies rencontrées avec ce diagnostic. La reconnaissance d'un GLUT1DS est d'une importance majeure en termes de prise en charge et de pronostic, un traitement par diète cétogène pouvant être proposé pour les cas réfractaires aux traitements conventionnels. Nous espérons vivement que notre projet de recherche auquel tous les neuropédiatres suisses sont conviés à participer pourra contribuer à répondre aux questions soulevées dans cet article.

### Références

1. Seidner G, Alvarez MG, Yeh JI et al. GLUT-1 deficiency syndrome caused by haploinsufficiency of the blood-brain barrier hexose carrier. *Nat Genet* 1998; 18: 188-191
2. De Vivo DC, Trifiletti RR, Jacobson RI et al. Defective glucose transport across the blood-brain barrier as a cause of persistent hypoglycorrachia, seizures, and developmental delay. *N Engl J Med* 1991; 325: 703-709
3. Leary LD, Wang D, Nordli DR Jr et al. Seizure characterization and electroencephalographic features in Glut-1 deficiency syndrome. *Epilepsia* 2003; 44: 701-707
4. Klepper J, Leiendecker B. GLUT1 deficiency syndrome – 2007 update. *Dev Med Child Neurol* 2007; 49: 707-716
5. Brockmann K. The expanding phenotype of GLUT1-deficiency syndrome. *Brain Dev* 2009; 31: 545-552
6. Friedman JR, Thiele EA, Wang D et al. Atypical GLUT1 deficiency with prominent movement disorder responsive to ketogenic diet. *Mov Disord* 2006; 21: 241-245
7. Weber YG, Storch A, Wuttke TV et al. GLUT1 mutations are a cause of paroxysmal exertion-induced dyskinesias and induce hemolytic anemia by a cation leak. *J Clin Invest* 2008; 118: 2157-2168
8. Suls A, Dedeken P, Goffin K et al. Paroxysmal exercise-induced dyskinesia and epilepsy is due to mutations in *SLC2A1*, encoding the glucose transporter GLUT1. *Brain* 2008; 131: 1831-1844
9. Brockmann K, Wang D, Korenke CG et al. Autosomal dominant glut-1 deficiency syndrome and familial epilepsy. *Ann Neurol* 2001; 50: 476-485
10. Roulet-Perez E, Ballhausen D, Bonafé L et al. Glut-1 deficiency syndrome masquerading as idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia* 2008; 49: 1955-1958

11. Suls A, Mullen SA, Weber YG et al. Early-onset absence epilepsy caused by mutations in the glucose transporter GLUT1. *Ann Neurol* 2009; 66: 415-419
12. Mullen SA, Suls A, De Jonghe P et al. Absence epilepsies with widely variable onset are a key feature of familial GLUT1 deficiency. *Neurology* 2010; 75: 432-440
13. Klepper J, Voit T. Facilitated glucose transporter protein type 1 (GLUT1) deficiency syndrome: impaired glucose transport into brain – a review. *Eur J Pediatr* 2002; 161: 295-304
14. Klepper J, Scheffer H, Leiendecker B 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: 302-308
15. Veggiotti P, Teutonico F, Alfei E et al. Glucose transporter type 1 deficiency: ketogenic diet in three patients with atypical phenotype. *Brain Dev* 2010; 32: 404-408
16. Wang D, Pascual JM, Yang H et al. Glut-1 deficiency syndrome: clinical, genetic, and therapeutic aspects. *Ann Neurol* 2005; 57: 111-118
17. Mueckler M, Caruso C, Baldwin SA et al. Sequence and structure of a human glucose transporter. *Science* 1985; 229: 941-945
18. Leen WG, Klepper J, Verbeek MM et al. Glucose transporter-1 deficiency syndrome: the expanding clinical and genetic spectrum of a treatable disorder. *Brain* 2010; 133: 655-670
19. von Moers A, Brockmann K, Wang D et al. EEG features of glut-1 deficiency syndrome. *Epilepsia* 2002; 43: 941-945
20. Klepper J, Engelbrecht V, Scheffer H et al. GLUT1 deficiency with delayed myelination responding to ketogenic diet. *Pediatr Neurol* 2007; 37: 130-133

**Adresse de correspondance :**

**Dr Sébastien Lebon**

**Unité de Neurologie et Neuroréhabilitation Pédiatrique**

**CHUV**

**Rue du Bugnon**

**CH 1011 Lausanne**

**Tél. 0041 21 3143563**

**Fax 0041 21 3143572**

**Sébastien.Lebon@chuv.ch**