



HAL
open science

Syndrome de Sturge-Weber : une étude clinique, radiologique et électroencéphalographique d'une cohorte de dix patients adultes

Geoffroy Vellieux

► **To cite this version:**

Geoffroy Vellieux. Syndrome de Sturge-Weber : une étude clinique, radiologique et électroencéphalographique d'une cohorte de dix patients adultes. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02303792

HAL Id: dumas-02303792

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02303792>

Submitted on 2 Oct 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2018

N° 286

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Syndrome de Sturge-Weber : une étude clinique, radiologique et électroencéphalographique d'une cohorte de dix patients adultes

Présentée et soutenue publiquement
le 26 octobre 2018

Par

Geoffroy VELLIEUX

Né le 28 novembre 1989 à Nanterre (92)

Co-dirigée et présidée par M. Le Professeur Vincent Navarro, PU-PH et
Mme Le Docteur Isabelle An, PH

Jury :

Mme Le Professeur Nathalie Kubis, PU-PH

Mme Le Professeur Martine Gavaret, PU-PH

M. Le Docteur Jean-Marc Pinard, PH

Remerciements

Mes premiers remerciements vont au Pr. Vincent NAVARRO et au Dr. Isabelle AN qui m'ont proposé ce sujet passionnant mêlant clinique, imagerie et EEG, cocktail idéal pour réaliser ce travail finalisant de longues années d'apprentissage.

Merci pour vos longues relectures et j'espère que le travail final est à la hauteur de vos attentes initiales.

Merci également pour votre enseignement d'épileptologie et de neurophysiologie dans le service.

Je remercie particulièrement le Pr. Nathalie KUBIS pour m'avoir fait découvrir l'EEG lors de mon passage dans son service dont je garde un excellent souvenir.

Un remerciement particulier également au Pr. Martine GAVARET chez qui j'ai pu continuer mon apprentissage de l'EEG et avec laquelle j'ai découvert l'épileptologie clinique lors de mon semestre dans son service dont je garde un superbe souvenir.

Enfin, je remercie le Dr. Jean-Marc PINARD d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Il nous semblait indispensable qu'un pédiatre puisse juger ce travail et j'espère que le résultat présenté fera écho à ses pratiques pédiatriques.

Je remercie de façon globale tous les séniors que j'ai croisés au cours de mon internat, successivement dans les services de neurologie de Bichat, neurophysiologie-sommeil de Bichat, neurologie de Foch, neurologie de la Pitié-Salpêtrière, réanimation médicale de Pompidou, neurophysiologie clinique de Lariboisière, neuro-oncologie de la Pitié-Salpêtrière, myologie de la Pitié-Salpêtrière, neurophysiologie clinique de Sainte-Anne, neurologie de Sainte-Anne, épileptologie de la Pitié-Salpêtrière et neurophysiologie clinique de la Pitié-Salpêtrière. Une pensée également pour l'équipe de M2 de l'ICM.

Toutes ces années d'internat se sont faites aux côtés de mes co-internes, partenaires du quotidien pour des journées et des nuits, en semaine ou en week-end, parfois (souvent ?) longues et difficiles. Merci à vous !

Un remerciement spécial à la RATP, à la SNCF, aux compagnies aériennes Volotea et Easyjet, aux mairies de Paris, Lille, La-Roque-sur-Perne, Naples, La Rochelle, Ars-en-Ré et Blois, ensemble des métros, trains, avions et villes dans lesquelles j'ai travaillé ce manuscrit.

Un énorme merci aux Totoboyz : Thomas, Nicolas et Louis. Co-internes au début, bon potes au milieu, vraiment amis à la fin. Merci pour toute cette rigolade et surtout n'oubliez pas que Brochant est au courant.

Un remerciement spécial à tous les copains de Rueil (vous êtes trop nombreux pour être énumérés). Ça fait maintenant quelques années que Kiwi fait partie des vôtres et ça va durer longtemps, très longtemps, croyez-moi !!

Un énorme câlin aux copains de fac, par ordre d'apparition : Loulou, Arthur, Nico, Jack, Emilie, Amélie, Juju, Sam, Nono, Benjo. Après toutes ces années, ces soirées, ces télésièges, ces pintes, ces voyages, ces punchlines... nous voilà grands, on l'a fait ! Longue vie à nous !!

Aux meilleurs, à ceux de toujours, les copains d'enfance comme on dit, par ordre d'apparition : Alex, Hub, Bouba, Rico, Cyrus, Mamad, Fauco. À toutes nos rigolades, à toutes vos vanes (surtout les pas drôles), à toutes ces soirées d'idiots, à toutes ces photos-dossiers, à toutes ces années qui nous ont soudés et à toutes les années à venir.

Une pensée particulière à ma 'belle' famille. Lolo, Sylvain, Laura, Armando. Je crois que maintenant, on peut dire famille, tout court. Merci pour votre bonne humeur et votre soutien.

Une pensée émue pour ma famille, et surtout à ...

... Mamie, qui doit bien regarder tout ça là où elle est. T'as vu, j'ai réussi !

... Carole, pour ton soutien et ta tendresse à notre égard.

... Bertrand, Price, Sandrine et Ben. Merci pour votre bienveillance et votre soutien, permanents depuis toutes ces années.

... et à vos p'tits loulous, mes p'tits champions : Chloé, Jeanne, Timothée et Léonore.

... Maman, Papa. Merci pour votre soutien infaillible depuis si longtemps. Le petit gamin dans la cuisine qui disait « Quand je serai grand, je veux être docteur comme Papa » est finalement arrivé au bout. Merci pour tout, j'espère vous avoir rendu fiers.

★ À ma Joline. Tout a commencé sur une chanson les premiers jours de mon internat. Finalement, nous voilà quelques années plus tard, main dans la main et moi au bout du parcours. Merci pour ta tendresse, si délicate. Merci pour ton soutien de chaque seconde, si précieux. Merci pour tes sourires, si réconfortants.

Merci d'être à mes côtés. Il nous reste tant à faire, à papoter, à rigoler, à voyager, à découvrir, à déguster, à photographier, à fêter, à chanter, à danser, à rêver, à construire.

Table des matières

I. Introduction	8
1. Historique et définition	8
2. Physiopathologie	9
a) Mécanismes de développement de la malformation vasculaire.....	9
b) Mécanismes génétiques, moléculaires et cellulaires.....	12
c) Mécanismes d'agression cérébrale.....	16
3. Analyses anatomopathologiques.....	16
a) Structures méningées.....	16
b) Structures corticales et sous-corticales	17
4. Présentation clinique	17
a) Epidémiologie.....	18
b) Atteintes neurologiques.....	18
c) Atteintes ophtalmologiques.....	26
d) Atteintes cutanées	27
5. Qui dépister et à quel âge ?	29
6. Quels moyens diagnostiques ?.....	32
a) Imagerie	32
b) Electroencéphalographie	36
7. SWS et grossesse	37
8. Approche syndromique	38
9. Prise en charge thérapeutique	39
a) Prise en charge neurologique	39
b) Prise en charge ophtalmologique	44
c) Prise en charge dermatologique.....	44
10. Objectif de l'étude	45
II. Matériel et méthodes	46
1. Données cliniques.....	46
2. Données radiologiques	50
a) Acquisition	50
b) Données étudiées.....	51
3. Données électroencéphalographiques.....	52
a) Acquisition	52
b) Données étudiées.....	52
III. Résultats	54
1. Données cliniques.....	54
a) Données générales.....	54
b) Anomalies neurologiques.....	56
c) Anomalies cutanées.....	67
d) Anomalies ophtalmologiques	68
e) Déroulement de la grossesse	69
f) Evolution clinique et situation familiale, sociale et professionnelle	69
2. Données neuroradiologiques	72
a) Angiome leptoméningé.....	72
b) Calcifications cérébrales	74
c) Atrophie cérébrale.....	76
d) Autres données neuroradiologiques.....	77
e) Evolution radiologique	82
3. Données électroencéphalographiques.....	85
a) Activité de fond, épreuves de stimulation et sommeil.....	85
b) Grapho-éléments intercritiques et crises.....	87
IV. Discussion.....	96
1. Caractéristiques générales de notre cohorte et circonstances diagnostiques	96
2. Particularités des formes de SWS à début neurologique tardif.....	98

3. Comparaison de la sévérité de l'atteinte dermatologique, neurologique et ophtalmologique	99
4. Pseudo-AVC et céphalées	99
5. Aspects épileptiques	101
6. Aspects radiologiques particuliers	105
7. Aspects dermatologiques particuliers.....	112
8. Aspects endocrinologiques.....	112
9. Retentissement socio-professionnel et familial du SWS à l'âge adulte	113
10. Limites méthodologiques	114
11. Perspectives d'amélioration diagnostique et thérapeutique.....	114
V. Conclusion.....	116

Abréviations

ADC : apparent diffusion coefficient

ADN : acide désoxyribonucléique

AIT : accident ischémique transitoire

AKT : protéine kinase B

AVC : accident vasculaire cérébral

BREF : batterie rapide d'efficacité frontale

COX-2 : cyclo-oxygénase 2

CSD : cortical spreading depression

DAG : diacylglycerol

ddPCR : droplet digital polymerase chain reaction

DNET : dysembryoplastic neuro-epithelial tumor

DTI : diffusion tensor imaging

DWI : diffusion-weighted imaging

EBV : Epstein-Barr virus

ECG : électrocardiogramme

EEG : électroencéphalogramme/-graphie

EHPAD : établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes

ERK : extracellular signal-regulated kinase

FLAIR : fluid attenuated inversion recovery

GDP : guanosine diphosphate

GH : growth hormone

GNAQ : guanine nucleotide-binding protein G(q) subunit alpha

GTP : guanosine triphosphate

HIF : hypoxia-inducible factor

HPN : hyperpnée

Hz : hertz

IHS : international headache society

ILAE : international league against epilepsy

IP3 : inositol triphosphate

IRM : imagerie par résonance magnétique

kg : kilogramme

LCR : liquide céphalo-rachidien

MAP : mitogen-activated protein

MEK : mitogen-activated protein kinase kinase

MELAS : mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes

mg : milligramme
MMP : matrix métalloprotéinase
MMSE : mini mental state examination
mTOR : mamalian target of rapamycine
NAA : N-acetyl-aspartate
NGS : next generation sequencing
OCT : optical coherence tomography
PET-FDG : positron emission tomography-fluorodeoxyglucose
PLC β : phospholipase C β
PI3K : phosphatidylinositol triphosphate kinase
qEEG : quantitative EEG
QI : quotient intellectuel
SISCOM : subtraction ictal SPECT co-registered to MRI
SLI : stimulation lumineuse intermittente
SPECT : single photon emission computed tomography
SWAN : susceptibility-weighted angiography
SWI : susceptibility-weighted imaging
SWS : syndrome de Sturge-Weber
TOF : time of flight
TSH : thyroid-stimulating hormone
VEGF : vascular endothelial growth factor
WISC : Wechsler intelligence scale for children
 μ V : microvolts

I. Introduction

1. Historique et définition

Les premières descriptions du syndrome de Sturge-Weber (SWS) ou Sturge-Weber-Krabbe furent publiées au 19^{ème} siècle, en partie par les médecins qui laissèrent leur nom au syndrome (1–4). En 1860, Schirmer décrivit, chez un patient de 36 ans, la coexistence d'un angiome facial bilatéral et d'une buphtalmie unilatérale, en l'absence de manifestations épileptiques dans cette observation. C'est en 1879 que William Allen Sturge, médecin (et archéologue) anglais, présenta, dans un article intitulé 'A case of partial epilepsy apparently due to a lesion of the vasomotor centers of the brain', le cas d'un patient de 6 ans et demi présentant un angiome facial droit, une buphtalmie droite avec malformation vasculaire de la sclère, de la rétine et de la choroïde droites et des crises d'épilepsie partielles de la main gauche. Sturge souleva alors l'hypothèse d'une origine vasculaire commune aux manifestations cutanées et neurologiques de ce syndrome dont la physiopathologie était encore loin d'être connue. Frederick Parkes Weber, un autre médecin anglais, fit en 1922 la description radiographique de calcifications intracrâniennes chez un patient atteint d'un angiome facial gauche, d'une buphtalmie gauche et d'une hémiparésie droite. Ces calcifications avaient un aspect « en vague » qui, à l'époque, était supposé être lié à une localisation vasculaire. Enfin, en 1934, Knud Krabbe, neurologue danois, publia une première description anatomopathologique de la maladie. Il mit en évidence la présence de calcifications touchant le cortex cérébral, les dépôts calciques tenant donc leur apparence « en vague » à leur localisation le long des gyri et sillons corticaux.

La deuxième moitié du 20^{ème} siècle a permis de mieux définir le SWS. Il est actuellement considéré comme un syndrome neurocutané congénital rare, sporadique, associant typiquement un angiome facial, un glaucome et un angiome leptoméningé à l'origine de nombreuses complications neurologiques (5). Les atteintes neurologiques, ophtalmologiques et cutanées représentent les trois localisations possibles de la malformation veino-capillaire caractéristique de la maladie (6).

Les publications se sont multipliées afin de préciser les hypothèses physiopathologiques et descriptions anatomopathologiques, les différents aspects cliniques et l'apport des explorations complémentaires. L'ensemble de ces éléments va être développé ci-dessous.

2. Physiopathologie

a) *Mécanismes de développement de la malformation vasculaire*

Selon l'hypothèse la plus communément admise, le SWS résulterait d'une anomalie embryologique du développement des structures veineuses de la face, des yeux et du cerveau. Cependant, une nouvelle hypothèse plus récente voit dans le SWS les conséquences hémodynamiques d'une anomalie de drainage veineux du cortex cérébral.

- i. Mécanisme développemental : absence de régression du plexus veineux céphalique primitif

La première hypothèse proposée pour expliquer la formation de l'angiome caractéristique du SWS est la persistance partielle du plexus veineux céphalique primitif. Pendant les premiers stades du développement, ce système vasculaire se divise habituellement en différents territoires permettant de drainer la face, le scalp, les yeux, les méninges et le cerveau. Il régresse normalement au cours du premier trimestre du développement embryonnaire. De plus, entre les 5^{ème} et 8^{ème} semaines de gestation, la portion de l'ectoderme destinée à former la face et la portion du tube neural destinée à former l'aire pariéto-occipitale cérébrale sont proches. Ainsi, certains auteurs ont proposé que cette proximité puisse expliquer la présence d'une structure vasculaire anormale commune à la face et aux leptoméninges pariéto-occipitales (7,8). Un autre élément en faveur d'une anomalie de développement est la supposée systématisation de l'angiome facial selon les trois branches du 5^{ème} nerf crânien, le nerf trijumeau : V1 (branche ophtalmique), V2 (branche maxillaire) et V3 (branche mandibulaire).

De plus, cette hypothèse développementale est soutenue par la présence d'anomalies d'innervation des vaisseaux sanguins formant la malformation vasculaire retrouvée dans le SWS : vaisseaux corticaux innervés uniquement par des fibres sympathiques noradrénergiques et vaisseaux cutanés des angiomes faciaux faiblement innervés. Pour certains auteurs, ces anomalies d'innervation des vaisseaux sanguins pourraient être à l'origine d'anomalies de modulation du flux vasculaire entraînant en partie la malformation vasculaire (8).

Cependant, certaines observations fragilisent cette hypothèse. En effet, l'angiome facial peut parfois passer la ligne médiane et être bilatéral. L'angiome peut également être retrouvé sur d'autres zones cutanées en dehors de la face, notamment les membres. De plus, il n'y a pas

d'anomalie clinique ni radiologique connue dans ce syndrome faisant évoquer une atteinte d'autres nerfs crâniens. C'est pourquoi, certains auteurs ont soulevé d'autres hypothèses physiopathologiques.

ii. Mécanisme hémodynamique : anomalie de drainage veineux cortical

Cette théorie, proposée par C. Parsa, est initialement basée sur des résultats artériographiques du début du 20^{ème} siècle retrouvant, chez les patients atteints d'un SWS, une diminution du nombre de veines corticales se drainant dans les sinus duraux et une augmentation du temps de drainage veineux. Ainsi, du fait de ce défaut de drainage veineux cortical vers les sinus duraux à travers les espaces sous-arachnoïdiens, le sang veineux s'accumulerait dans les leptoméninges entraînant leur épaissement. En l'absence d'un drainage veineux cortical efficace par voie centrifuge, le sang veineux cortical se drainerait alors de façon centripète via les veines médullaires et sous-épendymaires, qui sont élargies et tortueuses en imagerie. Ainsi la dilatation de ces veines et des plexus choroïdes reflèterait avant tout le défaut de drainage cortical vers les sinus duraux (figure 1). Il est d'ailleurs retrouvé dans certaines études radiologiques une relation proportionnelle entre l'épaisseur de la masse veineuse leptoméningée, la taille des plexus choroïdes et la pauvreté des veines corticales de drainage (9–11). Mais le drainage par voie centripète n'est pas suffisant et, la maladie évoluant, la stase veineuse corticale aboutit à des microthromboses à l'origine d'une hypoxie par engorgement veineux et diminution de la perfusion artérielle.

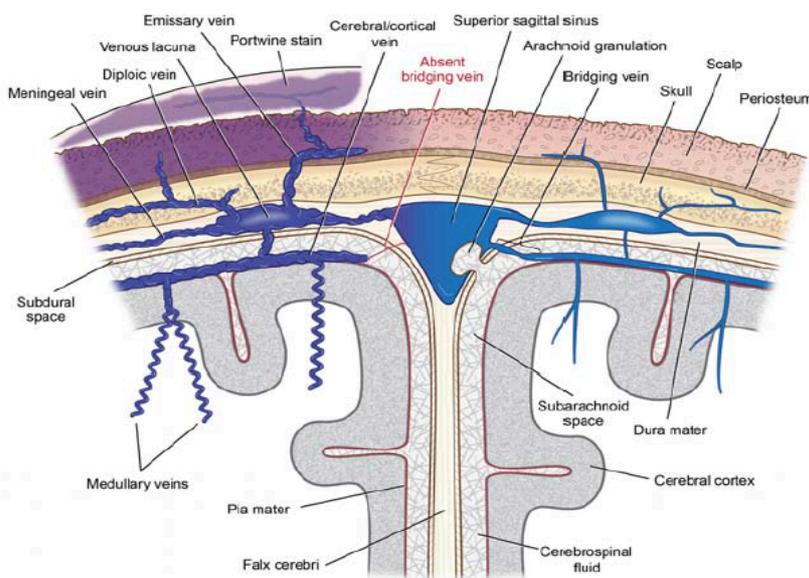


Figure 1 – Mécanisme hémodynamique proposé par C. Parsa. Partie droite du schéma : situation physiologique de drainage veineux cortical vers les sinus duraux. Partie gauche du schéma : situation pathologique secondaire à l'absence de drainage veineux cortical efficace (en rouge) aboutissant à un engorgement veineux leptoméningé et à un drainage veineux cortical vers le système profond via les veines médullaires et sous-épendymaires. Schéma extrait de (12).

Les anomalies vasculaires cutanées et oculaires répondraient au même mécanisme d'augmentation des pressions veineuses profondes. En effet, l'augmentation des pressions

dans le sinus caverneux est transmise aux veines ophtalmiques et faciales aboutissant à un engorgement de ces dernières et donc à la formation de l'anomalie vasculaire (figure 2). Il a par exemple été montré, en échographie-doppler orbitaire, un ralentissement voire une inversion du flux veineux ophtalmique (12).

La localisation de la malformation vasculaire oculo-faciale apparaît alors corrélée à l'anatomie veineuse cérébrale et non à la systématisation du trijumeau. Par exemple, l'atteinte de la partie supérieure de la face, typiquement de la paupière supérieure, n'est pas en rapport avec le territoire V1 mais plutôt avec une hypertension veineuse du sinus caverneux et de la veine ophtalmique supérieure. L'atteinte de la partie moyenne de la face, par exemple la paupière inférieure, ne correspond pas au territoire V2 du trijumeau mais plutôt à une hypertension veineuse dans la veine ophtalmique inférieure et le plexus ptérygoïdien. Enfin, il est intéressant de noter que dans le SWS, l'atteinte isolée du territoire V3 n'a jamais été rapportée. Selon la théorie hémodynamique de Parsa, l'explication vient une fois de plus de l'anatomie du drainage veineux de la partie inférieure de la face. En effet, celle-ci est drainée par les veines sous-mentales et alvéolaires inférieures qui rejoignent la veine rétromandibulaire. Cette dernière va se drainer directement dans les veines jugulaires, donc sans communication directe avec le drainage veineux cérébral.

Comment alors expliquer la localisation principalement occipitale de la malformation leptoméningée ? Selon cette hypothèse, elle serait liée à la confluence des sinus qui se dirigent tous vers la région postérieure, en particulier le sinus droit (voie terminale du système veineux profond) et le sinus longitudinal supérieur (voie terminale du système veineux superficiel), se réunissant tous deux entre les deux lobes occipitaux.

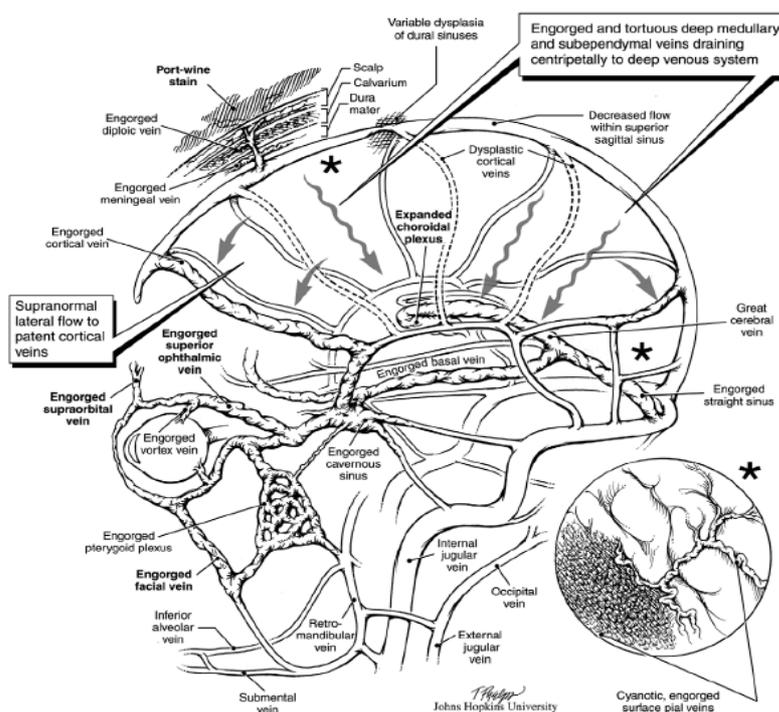


Figure 2 – Drainage veineux cortical alternatif en l'absence de veines corticales superficielles efficaces. Le sang veineux cortical est drainé vers le système veineux cérébral profond dont l'engorgement est à l'origine de la malformation vasculaire oculaire et cutanée. Schéma extrait de (7).

b) Mécanismes génétiques, moléculaires et cellulaires

Le mécanisme principal évoqué au cours du 20^{ème} siècle pour expliquer cette anomalie de développement vasculaire est la présence d'une mutation somatique perturbant le développement normal de la vascularisation encéphalique. La sévérité du syndrome serait liée au stade du développement embryonnaire auquel se produirait cette supposée mutation.

Cette hypothèse est basée sur la théorie de Rudolf Happle selon laquelle les atteintes cutanées sporadiques, asymétriques, syndromiques ou non, sont liées à une seule et même anomalie génétique post-zygotique aboutissant à un mosaïcisme génétique acquis (13). Le mosaïcisme est défini par la présence d'au moins deux populations cellulaires différentes sur le plan génétique chez un même individu (14). Le tableau clinique dépend alors du stade du développement (plus ou moins précoce) et du type de cellules progénitrices dans lesquelles apparaît cette mutation lors de la vie embryonnaire.

Les arguments pour évoquer cette hypothèse sont nombreux dans le SWS. Sur le plan épidémiologique, il est de survenue sporadique et le sex ratio est de 1 (3). Sur le plan clinique, il est caractérisé, entre autres, par une anomalie cutanée localisée et asymétrique du développement vasculaire. A l'échelle cellulaire, une expression différentielle de molécules impliquées dans l'angiogenèse, comme la fibronectine, a été retrouvée entre les tissus sains et pathologiques. En effet, Comi et al. ont par exemple montré que l'expression du gène de la fibronectine est augmentée dans les fibroblastes dérivés d'angiome facial et d'extraits cérébraux chez les patients atteints d'un SWS (15).

L'hypothèse de R. Happle a été confirmée en 2013 par une équipe du Johns Hopkins Hospital de Baltimore menée par Matt Shirley qui a identifié une mutation faux-sens dans le gène *GNAQ* (guanine nucleotide-binding protein G(q) subunit alpha) présente à l'état mosaïque chez des patients atteints d'un SWS mais également chez des patients porteurs d'angiomes cutanés faciaux non syndromiques (16). Cette mutation survient sur la base 548 dans la séquence codante du gène *GNAQ* situé en 9q21 (c.548G→A), aboutissant à la substitution d'une arginine par une glutamine (p.Arg183Gln ou p.R183Q). Cette mutation a été retrouvée chez 100% des prélèvements cutanés en peau atteinte des sujets avec un SWS et chez 92% des prélèvements cutanés en peau atteinte de patients ayant un angiome facial isolé (non syndromique). Elle n'était pas retrouvée dans 86% des prélèvements cutanés en peau saine des sujets ayant un SWS. Par ailleurs, la mutation était retrouvée dans 83% des prélèvements cérébraux des patients atteints d'un SWS alors que tous les prélèvements cérébraux des patients contrôles supposés sains et des patients porteurs d'autres malformations vasculaires (cavernomes) ne portaient pas la mutation. La prévalence de l'allèle muté dans les tissus

atteints variait de 1 à 18.1%. Ces résultats ont été confirmés par d'autres équipes retrouvant la mutation p.R183Q dans le gène *GNAQ* dans des angiomes faciaux isolés (17), des angiomes faciaux appartenant à un SWS (18) et des angiomes leptoméningés de SWS (19).

Le gène *GNAQ* code pour la sous-unité α de classe Q (α_q) d'une protéine G. Les protéines G sont des protéines trimériques (3 sous-unités : α , β et γ) couplées à des récepteurs transmembranaires. Lors de la fixation du ligand sur le récepteur couplé aux protéines G, la sous-unité α échange un GDP (guanosine diphosphate) contre un GTP (guanosine triphosphate), ce qui permet la dissociation de la sous-unité α des 2 autres sous-unités de la protéine G, β et γ . La sous-unité α va alors activer des effecteurs intracellulaires, comme par exemple la phospholipase C β (PLC β) (20). Activée, cette dernière permet la formation d'inositol triphosphate (IP3) et de diacylglycerol (DAG) aboutissant à l'activation des mitogen-activated protein (MAP) kinases régulant la prolifération cellulaire (21). Puis, la sous-unité α hydrolyse le GTP en GDP. Cela permet sa réassociation avec les 2 autres sous-unités et son inactivation. Le trimère $\alpha\beta\gamma$ va ensuite se fixer de nouveau au récepteur transmembranaire (22,23).

La sous-unité α_q contient entre autres un domaine hélicoïdal de liaison au GTP et un domaine avec activité GTPase catalysant l'hydrolyse du GTP en GDP. Des analyses protéiques tridimensionnelles ont montré que l'arginine en position 183 (R183) est située au cœur de la poche hydrophobe qui permet de connecter le domaine de liaison au GTP et le domaine à activité GTPase. Le rôle précis du résidu R183 serait de former deux ponts hydrogène avec une molécule de GDP. Cette réaction serait donc abolie à la suite des changements conformationnels induits par la mutation p.R183Q (24). Ainsi, le GTP n'est pas hydrolysé et le signal médié par la protéine G α_q (l'activation de la voie des MAP kinases) ne serait donc pas limité (25–27).

Des études *in vitro* ont montré que la mutation p.R183Q de *GNAQ* aboutit à une activation de ERK (extracellular signal-regulated kinase) (16,28). Elle pourrait également aboutir potentiellement à une activation de la voie mTOR (mamalian target of rapamycine) mais cela n'a pas encore été démontré (figure 3).

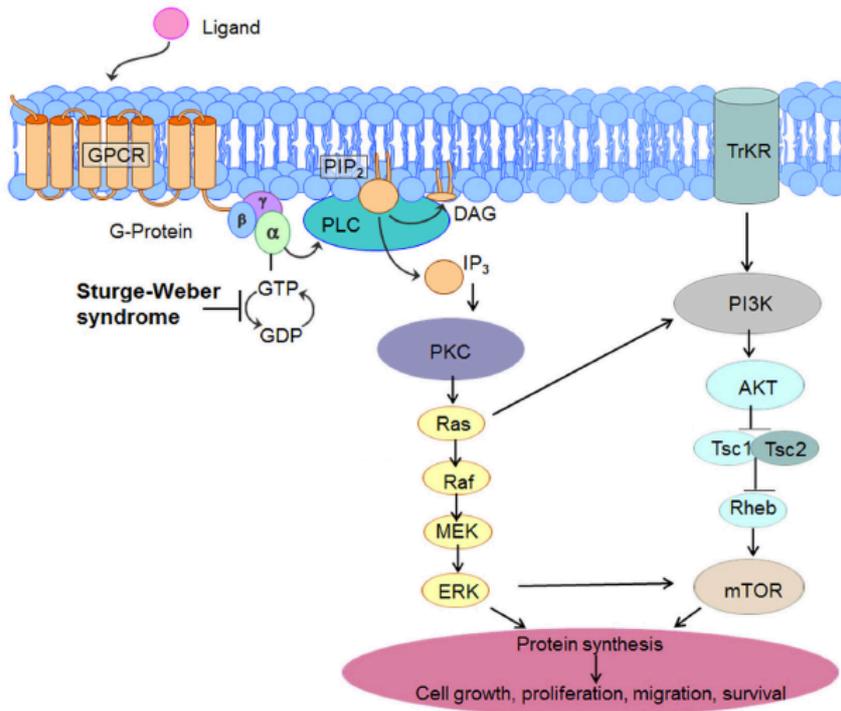


Figure 3 – Voie de signalisation intracellulaire après activation par un ligand extracellulaire du récepteur couplé aux protéines G. Dans le SWS, l'hydrolyse du GTP en GDP par la sous-unité α est abolie. Cela entraîne l'absence d'inactivation du signal intracellulaire et donc une stimulation de la voie des MAP kinases par une cascade de phosphorylations. Schéma adapté de (64).

Le récepteur membranaire en cause dans ces anomalies vasculaires n'est pas encore connu, mais il pourrait s'agir d'un récepteur à des facteurs de croissance angiogénique comme l'endothéline.

Par ailleurs, le type cellulaire contenant cette mutation n'a pas été précisé dans l'étude initiale de Shirley et al. (16).

Enfin, on notera que les mutations somatiques du gène *GNAQ* se retrouvent dans d'autres pathologies, notamment la mutation p.Gln209Leu que l'on retrouve dans le mélanome de l'uvée. Dans cette pathologie, la mutation aboutit à une activation également de la voie des MAP kinases (par défaut de fixation de la sous-unité α au dimère $\beta\gamma$) avec stimulation de la prolifération cellulaire et inhibition de l'apoptose (28).

Afin de mieux comprendre le mécanisme physiopathologique du SWS, des équipes ont montré que la mutation p.R183Q est présente essentiellement dans les vaisseaux des angiomes cutanés (29). Couto et al. la retrouvent plus particulièrement dans les cellules endothéliales des angiomes cutanés à des taux variant de 2,8 à 42,9% et Huang et al. dans les cellules endothéliales des angiomes cérébraux à des taux de 24 et 34,7% (30,31). L'étude de Couto et al. met d'ailleurs en évidence une corrélation entre la fréquence d'allèles mutés dans les cellules endothéliales et la sévérité de la lésion cutanée : les patients avec les malformations cutanées les plus sévères ont la fréquence d'allèles mutés la plus élevée.

Pour préciser la population de cellules endothéliales cérébrales contenant la mutation p.R183Q, Sudaram et al. ont séparé les tissus leptoméningés des autres tissus cérébraux de prélèvements de patients atteints d'un SWS et, après extraction de l'ADN (acide désoxyribonucléique), ont recherché la mutation p.R183Q (19). C'est ainsi qu'ils ont retrouvé la mutation dans 78% des prélèvements non leptoméningés et dans 100% des prélèvements leptoméningés, ces derniers ayant une fréquence d'allèles mutés supérieure aux premiers (7.2 +/- 2.1% et 1.2 +/- 0.4% respectivement).

La mutation p.R183Q a également été retrouvée de façon plus rare dans d'autres populations cellulaires que les cellules endothéliales : tissu conjonctif péri-vasculaire (29) mais aussi leucocytes sanguins et salivaires (32). Cette présence serait attribuée à l'origine commune mésodermique des cellules endothéliales, des cellules sanguines et des lymphocytes buccaux.

Les cellules endothéliales apparaissent donc au centre du mécanisme physiopathologique des angiomes faciaux du SWS et non syndromiques. Cela est souligné par une étude récente retrouvant une élévation de ERK phosphorylée, donc sous forme active, dans les cellules endothéliales des vaisseaux leptoméningés des prélèvements cérébraux de patients atteints d'un SWS (33). Cependant, le mécanisme précis de la dysfonction endothéliale induite par la mutation reste pour le moment peu connu, notamment dans un contexte d'absence de modèles animaux (34).

Certaines des études citées précédemment ont utilisé des outils génétiques ayant un seuil de détection des allèles mutés estimé à 1%, notamment la méthode de NGS (next generation sequencing). Avec d'autres moyens de séquençage comme la ddPCR (droplet digital polymerase chain reaction), la mutation p.R183Q a été retrouvée à des taux plus faibles, compris entre 0.25 à 1% (32). Les taux de patients porteurs de la mutation publiés dans la littérature sont donc sous-évalués avec certaines méthodes de détection.

Enfin, il faut noter que l'ensemble des études ayant recherché la mutation de *GNAQ* a été réalisé avec des prélèvements cérébraux de patients ayant bénéficié d'une chirurgie de l'épilepsie, donc les patients a priori les plus sévères. Il est possible que le profil de mutation de *GNAQ* décrit dans ces études ne soit pas représentatif de l'ensemble des patients atteints d'un SWS, notamment dans les formes les moins sévères.

Ainsi, par un mécanisme physiopathologique qui n'est pas encore clairement identifié, cette mutation génétique présente à l'état mosaïque dans les cellules endothéliales va aboutir à la formation d'un angiome leptoméningé à l'origine d'une souffrance cérébrale responsable des complications de la maladie.

c) Mécanismes d'agression cérébrale

Deux mécanismes principaux de souffrance cérébrale sont rapportés dans la littérature.

Il s'agit avant tout de l'ischémie chronique par hypertension veineuse provoquant une stase et une thrombose des vaisseaux corticaux. Cette stase veineuse se transmet aux aires adjacentes par des communications veineuses anormales (7,35). En effet, comme cela sera développé plus loin dans ce manuscrit, les études radiologiques d'imagerie fonctionnelle retrouvent après plusieurs mois d'évolution de la maladie, une hypoperfusion cérébrale dans la zone de l'angiome leptoméningé (36–38). Cette région d'hypoperfusion peut même s'étendre à distance de l'angiome leptoméningé (39,40). Cette ischémie chronique expose donc au développement progressif d'une atrophie cérébrale (41).

Cependant, ces études d'imagerie fonctionnelle retrouvent de façon paradoxale au cours des premiers mois de vie une hyperperfusion du cortex atteint. Ainsi, les variations hémodynamiques au cours de l'évolution du SWS semblent complexes et il reste à déterminer ce qui est cause ou conséquence de la maladie.

A cela s'ajoute un mécanisme aigu mais récurrent à l'origine d'une majoration de l'ischémie : les crises d'épilepsie. Il a été démontré que plus les crises sont précoces, sévères et fréquentes, plus les déficits moteurs, cognitifs et développementaux seront sévères (42,43). Les études d'imagerie fonctionnelle apportent une fois de plus un élément de réponse. En effet, des études de perfusion n'ont retrouvé, lors des crises d'épilepsie, qu'une faible augmentation de la perfusion cérébrale, dans un contexte où la demande est majeure (44).

Ainsi, dans un contexte d'ischémie chronique liée à la stase veineuse, une ischémie relative aiguë, transitoire mais répétitive liée aux crises va augmenter l'agression hypoxique et majorer la souffrance cérébrale qui sera d'autant plus importante que les crises seront précoces, sévères et fréquentes.

3. Analyses anatomopathologiques

a) Structures méningées

Histologiquement, la malformation vasculaire contient des vaisseaux tortueux de type veino-capillaire dans des leptoméninges épaissies prenant macroscopiquement une couleur bleu foncé (3,45). Certaines études anatomopathologiques ont rapporté la présence de vaisseaux calcifiés traversant les leptoméninges pour se connecter au réseau capillaire cortical superficiel sous-jacent (1,2).

b) Structures corticales et sous-corticales

Le tissu cérébral sous-jacent est atrophique (cortex et fibres sous-corticales), présentant principalement une perte neuronale, une gliose astrocytaire et des calcifications péri-vasculaires, corticales et sous-corticales, disséminées ou confluentes (1,2,45). Les vaisseaux corticaux sous-jacents à l'angiome ont une paroi et une lumière rétrécies par des processus de hyalinisation et de prolifération sous-endothéliale (3).

Plusieurs mécanismes ont été évoqués pour expliquer la présence des calcifications. Elles seraient pour certains auteurs secondaires à l'ischémie cérébrale, rentrant alors dans le cadre des calcifications dites 'dystrophiques' (2,46). L'ischémie cellulaire entraîne en effet une entrée excessive de calcium dépassant les capacités de régulation homéostatique. Ce calcium en excès active des protéases ciblant les organelles cellulaires, notamment les mitochondries, aboutissant à la mort cellulaire (47). Pour d'autres, les calcifications seraient liées à l'augmentation de la perméabilité vasculaire permettant un passage de sels de phosphate et carbonate de calcium depuis la lumière vasculaire vers le tissu péri-vasculaire. Ces sels de calcium vont ensuite cristalliser dans les cellules endothéliales, les péricytes et le parenchyme cérébral. Les calcifications sont alors dites 'vasculaires' (48).

Enfin, il est intéressant de remarquer que des séries de cas chirurgicaux ont rapporté, sur les pièces opératoires, la présence de malformations corticales, principalement des dysplasies corticales focales mais aussi des polymicrogyries, dont le mécanisme étiologique supposé est également ischémique (49–52).

4. Présentation clinique

Le SWS associe, à des degrés divers, des atteintes neurologiques, cutanées et ophtalmologiques.

En fonction de la présence de telle ou telle localisation de l'atteinte, Roach a classé le SWS en 3 groupes (tableau 1) (3) :

- type I = atteinte cutanée + atteinte leptoméningée +/- atteinte oculaire ; forme dite classique du SWS
- type II = atteinte cutanée +/- atteinte oculaire, sans atteinte leptoméningée
- type III = atteinte leptoméningée sans atteinte cutanée (atteinte oculaire habituellement non présente) ; forme dite frustrée du SWS

Type	Angiome facial	Angiome leptoméningé	Glaucome
I ^a	+	+	+/-
II	+	-	+/-
III ^b	-	+	-/+ ^c

Tableau 1 – Classification de Roach du SWS. a : forme dite classique de SWS, b : forme dite frustrée de SWS, c : habituellement non présent. Tableau adapté de (3).

a) *Epidémiologie*

L'incidence du SWS est estimée à 1 pour 20.000 à 50.000 naissances vivantes et la prévalence est estimée à 5 pour 100.000 personnes. Le sex ratio est de 1 (53,54). Les cas familiaux rapportés sont exceptionnels (55,56).

b) *Atteintes neurologiques*

Les symptômes neurologiques apparaissent dans la grande majorité des cas durant l'enfance. Les manifestations cliniques associent des symptômes chroniques : déficits neurologiques focaux (notamment moteurs et visuels), troubles neuro-développementaux, cognitifs ou psycho-comportementaux et des épisodes cliniques aigus : crises d'épilepsie, céphalées, épisodes pseudo-AVC (accident vasculaire cérébral). Ces symptômes chroniques peuvent s'aggraver avec l'évolution de la maladie, en particulier les déficits focaux au décours d'épisodes pseudo-AVC ou de crises d'épilepsie.

i. *Epilepsie*

La manifestation neurologique principale du SWS est l'épilepsie, présente chez 75 à 100 % des patients en fonction des séries et en fonction du caractère uni ou bilatéral de l'atteinte leptoméningée (42,57–59). En effet, les patients atteints d'un SWS avec atteinte leptoméningée bilatérale ou unilatérale étendue (hémisphérique) sont à risque plus élevé de développer une épilepsie et en particulier une épilepsie précoce (6,57). Un facteur de risque radiologique de développer une épilepsie est la présence d'une anomalie veineuse de développement (60). L'étude de Kaseka et al. retrouve que 100% des patients présentant un angiome facial bilatéral et une anomalie veineuse de développement sont épileptiques. Du fait de la négativité fréquente de l'IRM (imagerie par résonance magnétique) pour la détection de l'angiome leptoméningé lors de la première année de vie, cette association pourrait faciliter

l'identification des patients à risque de développer une épilepsie et donc à plus haut risque cognitif (61). Les techniques d'imagerie plus récentes permettent également d'apporter des pistes de réflexion quant au risque de développer une épilepsie et de sa sévérité. Sur une étude de 8 patients, Pinto et al. retrouvent qu'une baisse du coefficient de diffusion (ADC) du côté atteint est retrouvée chez les 7 patients devenus épileptiques (4,7 mois après de l'acquisition de l'IRM en moyenne) et que le seul patient encore asymptomatique (3,5 ans après la réalisation de l'IRM) ne présentait initialement pas d'anomalie de l'ADC (62). Autre exemple, dans une étude portant sur 10 patients évalués par IRM spectroscopique, Juhász et al. montrent qu'une élévation de la concentration intracérébrale en glutamate du côté atteint est corrélée à une plus grande fréquence de crises (63).

Les mécanismes d'épileptogenèse dans le SWS sont multiples mais 3 mécanismes principaux sont retenus dans la littérature (64). Tout d'abord, l'hyperexcitabilité neuronale en rapport avec l'ischémie cellulaire dans les aires corticales sous-jacentes à la malformation leptoméningée paraît être au centre de l'épileptogenèse (65). Par leur localisation intracorticale, les calcifications représentent un autre mécanisme possible d'épileptogenèse (2). Enfin, des anomalies de développement cortical potentiellement épileptogènes comme des dysplasies corticales focales et des polymicrogyries ont été retrouvées par examen anatomopathologique après résection chirurgicale de foyer épileptogène chez des patients atteints d'un SWS (49–52).

Les crises débutent à un âge variable. La médiane se situe dans la plupart des études de cohortes autour de 4 à 8 mois de vie (42,57,66). Elles surviennent durant la première année de vie dans 75% des cas de SWS (rarement un début néonatal est rapporté (67)), durant les deux premières années de vie dans 86 à 90% des cas et durant les cinq premières années de vie dans 95% des cas (4,42). Plus rarement, l'épilepsie débute à l'âge adulte mais sans donnée précise (68–72). Les mécanismes expliquant ce début tardif sont encore inconnus.

Chez environ 30% des patients, la première crise se produit dans un contexte fébrile (4).

Les crises sont habituellement des crises partielles, motrices (notamment cloniques), simples ou complexes, sans ou avec généralisation secondaire et des crises généralisées tonico-cloniques d'emblée (1,58,59). Des présentations sémiologiques plus rares ont été décrites : crises myoclonico-astatiques (73,74) ou spasmes infantiles (moins fréquemment que dans les autres syndromes neurocutanés comme la sclérose tubéreuse de Bourneville ; les spasmes sont alors plus souvent asymétriques) (75,76).

Les patients présentent également des états de mal épileptique avec des déficits post-critiques, notamment moteurs ou visuels, souvent très prolongés (77). Ces déficits cliniques peuvent également être secondaires à des accidents ischémiques, d'origine veineuse, d'où l'importance de l'EEG (électroencéphalogramme) et de l'imagerie pour le diagnostic

différentiel (78,79). Les études de perfusion ont montré que les crises prolongées peuvent majorer le défaut de perfusion cérébrale (de façon relative par rapport à la demande métabolique imposée par la crise d'épilepsie), ce qui majore le risque d'accidents ischémiques (64).

Des auteurs ont décrit un pattern en 'clusters' des crises (ou crises en série). Il est constitué de périodes de recrudescence de crises (pluriquotidiennes) entrecoupées de périodes quiescentes (durant au moins 6 mois). Ce pattern est présent chez 39% des patients de la série de Kossoff et al. ayant suivi 77 enfants pendant 5 ans (66). Les enfants présentant ce type de répartition de crises ont présenté leur première crise en médiane au même âge que les autres enfants (6 mois). Ce pattern n'est pas associé à un moins bon pronostic moteur ni cognitif dans cette série. Cependant, il pose des problèmes thérapeutiques, notamment dans la réflexion chirurgicale. Le mécanisme sous-jacent à ce pattern n'est pas connu précisément.

Le contrôle des crises est assez hétérogène. Il peut être obtenu chez 40 à 47 % des patients en fonction des séries (2,4), mais au prix de polythérapies antiépileptiques. Par exemple, 46 % des patients de la série récente de Marana Perez et al. nécessitent au moins 3 médicaments antiépileptiques (59). Dans cette série, 23% des patients sont en monothérapie. Le début des crises pendant la première année de vie est associé à un plus grand risque de pharmacorésistance (42). Cela est confirmé par l'étude de Kossoff et al. dans laquelle tous les patients de l'étude ayant subi une hémisphérectomie ont présenté leur première crise durant la première année de vie (80).

ii. Céphalées

Elles sont fréquentes puisqu'elles touchent 30 à 45% des patients atteints d'un SWS (81). Elles sont référencées dans la classification internationale des céphalées de l'IHS (International Headache Society) où elles font partie des céphalées dites 'secondaires à une malformation vasculaire non rompue' (section 6.3.5) (82). Elles sont à l'origine d'un réel handicap sur la qualité de vie puisque dans l'étude de Kossoff et al., 49% des patients estiment que les céphalées représentent un problème plus important que l'épilepsie (83).

Dans l'une des études par questionnaires menées par la Sturge-Weber Foundation, Kossoff et al. ont mis en évidence que l'âge médian de début des céphalées est de 8 ans, avec une moyenne de 3 épisodes céphalalgiques par mois (84). Dans une autre étude, les céphalées remplissent les critères IHS de migraine chez 28% des patients, touchant de façon égale les

hommes et les femmes (85). Cette étude met également en évidence que la prévalence de la migraine est tout particulièrement élevée dans la population de patients âgés de moins de 10 ans (31% contre 5% dans la population générale) et que 85% des patients de l'étude ont rapporté un début avant l'âge de 10 ans.

Les céphalées peuvent être un symptôme accompagnant des crises d'épilepsie occipitales (86). Elles peuvent également parfois précéder des crises d'épilepsie ou des épisodes pseudo-AVC ou y succéder (84).

Les migraines peuvent se présenter sans ou avec aura. Dans la série de Klapper citée précédemment, 58% des patients rapportaient des signes neurologiques accompagnant les migraines, mais sans en préciser l'organisation temporelle (avant, pendant ou après la céphalée) (85). Les symptômes constituant l'aura migraineuse initiale peuvent parfois être prolongés voire persister alors que la céphalée a disparu (87–89). Les auras principalement rencontrées sont motrices (faiblesse musculaire), visuelles (amputation du champ visuel) et sensitives (paresthésies) (85). Le mécanisme des migraines dans le SWS n'est pas élucidé. Elles pourraient être dues aux anomalies de l'hémodynamique cérébrale et de l'excitabilité neuronale, déclenchant le phénomène de cortical spreading depression (CSD) dont le seuil est abaissé par l'hypoxie chronique liée à la maladie (90,91).

Pendant la migraine avec aura visuelle prolongée de l'hémichamp gauche d'un patient atteint d'un SWS, Iisuka et al. rapportent la présence d'un hyperdébit du cortex occipital interne droit en SPECT (single photon emission computed tomography) associé à une intense prise de contraste leptoméningée de même topographie (87). Ces anomalies ont ensuite régressé après disparition des symptômes lors des contrôles d'imagerie à distance, qui retrouvaient également une hypoperfusion de la région incriminée. Ce type d'évolution est également mis en évidence par d'autres auteurs (89,92). Les vaisseaux de la malformation leptoméningée ont une perméabilité élevée. Cette anomalie de la barrière hémato-encéphalique pourrait permettre la fuite de molécules plasmatiques dont certaines pourraient, par une dysfonction neuronale, être impliquées dans le déclenchement et/ou l'entretien de la migraine et de l'aura.

iii. Déficits focaux chroniques

Ils sont fréquents dans le SWS chez les enfants comme les adultes et sont surtout représentés par les déficits moteur et visuel (93). Ils s'installent très progressivement au cours de l'évolution mais peuvent subir des à-coups évolutifs après des crises d'épilepsie prolongées ou des épisodes pseudo-AVC. Ils peuvent également apparaître de façon brutale dans le cadre

de pseudo-AVC éventuellement associés à des crises, des migraines ou des traumatismes crâniens mineurs (94).

Le début des crises d'épilepsie avant 6 ou 7 mois a été identifié comme un facteur de risque de sévérité de l'hémiplégie (66,95).

Il existe un score d'évaluation globale de la sévérité neurologique de la maladie utilisé par Kossoff et al. pour déterminer si l'atrophie corticale des patients atteints d'un SWS unilatéral est corrélée à la sévérité clinique (96). Ce score est constitué de 4 composantes : visuelle (cotée de 0 à 2), motrice (de 0 à 4), épileptique (de 0 à 4) et cognitive (de 0 à 5). Le score s'étend donc de 0 à 15, 15 étant le score le plus pathologique. Les auteurs retrouvent ainsi que l'atrophie corticale du côté atteint est fortement corrélée à la sévérité clinique globale et notamment à la composante motrice du score. Ce score est repris dans l'étude de Reesmann et al. pour évaluer le retentissement de l'atteinte motrice sur les capacités adaptatives (capacités d'interactions sociales, d'indépendance et de communication) (97). Si le score est supérieur ou égal à 6, alors les échelles de capacités adaptatives sont les plus anormales. Plus la composante motrice du score est élevée, plus les échelles sont anormales. Cependant, il n'y a pas de corrélation significative retrouvée avec les composantes visuelle et épileptique du score.

iv. Troubles neuro-développementaux et cognitifs

Il s'agit d'une atteinte fréquente dans le SWS, touchant par exemple 55 % des 51 patients adultes de la série de Sujansky et Conradi (93). Le degré de sévérité et l'impact scolaire et socio-professionnel sont variables. Un déficit intellectuel sévère est retrouvé chez un tiers des malades (4). Habituellement, les acquisitions des enfants sont normales les premiers mois de vie et les premiers signes de retard apparaissent à l'âge pré-scolaire (2,93,98). La majorité des enfants ont, quel que soit le côté atteint, des performances verbales meilleures que les non verbales (99). Une étude rétrospective récente portant sur 92 enfants avec un SWS évalue la prévalence des troubles du spectre autistique à 24%, en particulier chez les enfants avec une atteinte bilatérale (100). Il n'a pas été retrouvé dans la littérature de données neuropsychologiques sur des études de cohorte chez l'adulte pour préciser les troubles cognitifs présentés par les patients et l'évolution au cours du temps de ces troubles.

L'atteinte cognitive a une origine multifactorielle. Le début précoce des crises, avant 1 ou 2 ans, et la fréquence élevée des crises sont deux critères majeurs de mauvais pronostic cognitif (57,95,101,102). Il a également été montré que l'abondance des anomalies EEG intercritiques est également un facteur de mauvais pronostic cognitif (103). Par ailleurs, l'EEG peut être

informatif dans la prédiction des capacités cognitives des malades. Par exemple, le score de sévérité EEG publié par Kossoff et al. (allant de 0 = pas d'anomalie à 3 = pointes fréquentes) est un facteur prédictif indépendant du QI (quotient intellectuel) global en analyse multivariée (104).

Ces études suggèrent l'implication majeure de l'épilepsie dans la pathogénie des troubles cognitifs chez ces patients, ce qui est également souligné par l'étude de Bebin et al. dans laquelle aucun des patients non épileptiques ne présente de retard mental (57). C'est pourquoi de nombreux auteurs posent la question de l'intérêt d'un traitement antiépileptique préventif dès le diagnostic de SWS posé, même en l'absence de crises épileptiques encore survenues, comme nous le verrons plus loin dans ce manuscrit.

De plus, la topographie de l'atteinte intervient dans le pronostic cognitif : l'atteinte bilatérale et l'atteinte frontale sont des facteurs de mauvais pronostic cognitif (105).

Enfin, des études soulignent la corrélation entre la perte de volume de la substance grise et de la substance blanche et la sévérité des troubles cognitifs chez des patients avec atteinte unilatérale (96,106).

D'autres travaux ont évalué l'imagerie fonctionnelle chez les patients souffrant de troubles cognitifs. Chez des patients avec atteinte unilatérale, ceux ayant les zones d'hypométabolisme cortical au PET-FDG (positron emission tomography - fluorodeoxyglucose) étendues et d'apparition précoce ont de façon surprenante un QI relativement préservé (36). Cela suggérerait donc qu'une atteinte précoce et diffuse aboutit à une réorganisation neuronale intra et/ou interhémisphérique plus précoce et plus efficace, d'où un retentissement fonctionnel moins important sur le plan cognitif chez certains enfants. Cette hypothèse a été reprise par Behen et al. qui ont montré la présence d'une relation non linéaire en U entre l'hypométabolisme cortical et les fonctions cognitives des patients avec une atteinte unilatérale (101). D'une part, un hypométabolisme limité (inférieur à 20% de la surface de l'hémisphère cérébral atteint) est associé à des fonctions cognitives relativement préservées. D'autre part, un hypométabolisme étendu (supérieur à 50% de la surface de l'hémisphère atteint) est paradoxalement associé à des fonctions cognitives aussi relativement préservées.

Les techniques de PET-FDG permettent de mettre en évidence cette réorganisation fonctionnelle interhémisphérique puisque certains patients avec un angiome leptoméningé unilatéral gauche (et pas droit) présentent une augmentation du signal du FDG dans les régions homologues droites et ont un QI relativement préservé (99).

La réorganisation fonctionnelle a également été évoquée dans les atteintes motrices liées au SWS où la technique de tenseur de diffusion (DTI) a permis de mettre en évidence une augmentation de la taille de la zone de la main de l'hémisphère non atteint chez des patients ayant une atteinte unilatérale étendue au lobe frontal (107).

Enfin, le thalamus étant une voie de relais majeure encéphalique, il pourrait être affecté directement (par le mauvais drainage veineux) et/ou indirectement (par les connexions thalamo-corticales) dans le SWS. Alkony et al. ont donc étudié les anomalies radiologiques thalamiques en IRM avec la technique de DTI et en PET-FDG chez des patients atteints d'un SWS unilatéral (108). C'est ainsi qu'ils ont mis en évidence des anomalies métaboliques franches (en PET-FDG) et à moindre degré microstructurelles (en DTI) du thalamus ipsilatéral à l'angiome leptoméningé. Bien que l'hypométabolisme thalamique soit corrélé à l'extension de l'hypométabolisme cortical en analyse multivariée, il est également corrélé aux performances cognitives.

v. Troubles psycho-comportementaux

La fréquence des troubles de l'humeur et comportementaux est élevée chez les patients atteints d'un SWS, avec notamment dépression, trouble déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH) ou trouble attentionnel isolé. Leurs conséquences peuvent être majeures (93,109,110). Au-delà de l'atteinte neurologique des patients atteints d'un SWS, la seule présence d'un angiome facial peut affecter significativement la qualité de vie des patients par son impact social.

L'étude de Chapieski et al. a évalué 79 enfants âgés de 4 à 18 ans atteints d'un SWS et les a comparés avec leurs frères et sœurs non atteints via des questionnaires remis aux parents et aux enseignants. Ainsi chez les enfants malades, les difficultés sociales, familiales et scolaires étaient significativement plus élevées (111). Ces anomalies étaient significativement plus prévalentes chez les patients épileptiques par rapport aux non épileptiques, ce qui a été confirmé par une autre étude (98). Cela place de nouveau l'épilepsie au centre de la psychopathologie de la maladie et souligne donc la nécessité d'une prise en charge antiépileptique optimale.

Le dépistage précoce des troubles cognitifs et comportementaux est fondamental chez l'enfant atteint de SWS et doit faire partie des éléments de suivi systématique afin de pouvoir mettre en place rapidement une prise en charge rééducative, des traitements adaptés et des aménagements scolaires si cela est nécessaire (112).

vi. Manifestations neurovasculaires

a) Episodes pseudo-AVC

Ils constituent une manifestation fréquente du SWS et se traduisent par des déficits neurologiques d'apparition brutale, essentiellement une hémiparésie mais également une hémianopsie (113,114). Ils peuvent faire suite à des chutes avec traumatisme crânien minime (94). Ces épisodes déficitaires sont très majoritairement transitoires et les signes régressent complètement ou partiellement, pouvant alors laisser place à des symptômes déficitaires durables, éventuellement dans le cadre d'ischémies cérébrales constituées. La durée de la période de régression des symptômes est variable, allant de quelques heures (115) à plusieurs jours (116). Lorsqu'un déficit brutal est constaté chez un patient atteint d'un SWS, la question est de savoir s'il s'agit d'un déficit per ou post-critique ou d'un épisode pseudo-AVC. Les examens complémentaires peuvent alors donner des éléments d'orientation. L'EEG réalisé pendant l'épisode pseudo-AVC peut retrouver un ralentissement focal mais ne met pas en évidence d'activité épileptique critique (79,116). L'IRM cérébrale réalisée précocement est moins décrite dans le SWS que dans les pseudo-AVC du syndrome de MELAS (mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes), mais les résultats semblent similaires. Elle retrouve classiquement un hypersignal diffusion du côté atteint par l'angiome mais pas forcément de même topographie et non systématisé à un territoire vasculaire, ainsi qu'une baisse du coefficient de diffusion (117–120).

Le mécanisme de ces pseudo-AVC est peu connu mais certains auteurs ont proposé qu'ils soient liés à une ischémie transitoire du cortex sous-jacent à l'angiome leptoméningé du fait de phénomènes thrombotiques favorisés par la stase veineuse (81,121).

b) Manifestations neurovasculaires plus rares

De rares cas d'hémorragie intra-ventriculaire (122), d'hémorragie intraparenchymateuse éventuellement associées à des thromboses de sinus veineux (123–125), d'hémorragie sous-arachnoïdienne (126), d'occlusion des veines profondes (127), de méningiome angiomateux (128) ou d'association avec une malformation artérioveineuse (129,130) ont été rapportés.

vii. Atteintes endocrines

Une insuffisance hypothalamo-hypophysaire a été rapportée, notamment un déficit en hormone de croissance et une hypothyroïdie centrale (131–134). L'origine reste encore inconnue, notamment dans un contexte où l'axe hypothalamo-hypophysaire semble normal sur l'imagerie. Certains auteurs soulignent l'importance du dépistage de ces déficits hormonaux et la nécessité, en cas de déficit de l'un des axes hypothalamo-hypophysaires, de réaliser un bilan complet à la recherche d'un panhypopituitarisme (135).

c) Atteintes ophtalmologiques

Les enfants porteurs d'un angiome facial péri-oculaire sont plus à risque de manifestations ophtalmologiques (20). Celles-ci peuvent toucher les segments antérieur et postérieur de l'œil : paupières, conjonctive, épisclère, choroïde, rétine (54).

La manifestation la plus fréquente est le glaucome, présent chez 30 à 70% des patients (42,58,93). Le type habituel est un glaucome chronique à angle ouvert. Il correspond à une augmentation chronique de la pression intra-oculaire à l'origine d'une atrophie du nerf optique pouvant aboutir à des anomalies du champ visuel puis à la cécité (136). Le glaucome peut être congénital ou se développer après la naissance. Ainsi on retrouve dans la littérature une distribution diagnostique bimodale du glaucome : 60% des cas sont diagnostiqués avant 1 an et les 40% restants après 1 an de façon étalée dans le temps avec un pic entre 5 et 9 ans (42). Il est habituellement unilatéral et homolatéral à l'angiome facial, associé dans 72% des cas à un angiome touchant les paupières supérieure et inférieure et dans 21% des cas à un angiome touchant uniquement la paupière supérieure (137). Cependant, dans la série de Sujansky et al., le glaucome était bilatéral dans un tiers des cas (42).

L'augmentation de la pression intra-oculaire est supposée être liée chez les patients jeunes, à la présence de malformations de l'angle de la chambre antérieure (trabéculodysgénésie) interférant avec le drainage de l'humeur aqueuse (60% des patients) et chez les patients plus âgés, à l'élévation de la pression veineuse épisclérale du fait de la présence de shunts artérioveineux épiscléraux (40% des patients) (136).

Il peut également plus rarement se présenter sous forme de glaucome aigu par fermeture de l'angle (138).

On rappellera enfin que le topiramate est une molécule antiépileptique déconseillée de principe en raison de cas rapportés de glaucomes à angle fermé.

L'angiome choroïdien est l'anomalie la plus fréquemment retrouvée dans le segment postérieur et est présent dans 40 à 50% des cas. Il est habituellement unilatéral et ipsilatéral à l'angiome facial (139). Il peut être circonscrit ou plus classiquement diffus avec au fond d'œil une apparence rouge-orangée diffuse du pôle postérieur et une augmentation de la tortuosité des vaisseaux (140,141). La présence de l'angiome choroïdien est habituellement asymptomatique mais augmente le risque de glaucome néovasculaire et peut se compliquer d'un décollement de rétine.

D'autres anomalies oculaires ont été rapportées moins fréquemment : angiome conjonctival, hétérochromie irienne, strabisme, cataracte, luxation du cristallin, décollement de rétine, buphtalmie, néovascularisation irienne ou choroïdienne, amétropie (myopie, hypermétropie, astigmatisme) (1,142–144).

Le suivi ophtalmologique régulier et à vie, avec au moins une visite annuelle, comprenant au minimum la mesure de l'acuité visuelle, un fond d'œil et une mesure de pression intra-oculaire des deux côtés, est indispensable dans le suivi des patients. Le bilan ophtalmologique peut être complété en fonction des suspicions cliniques (145).

d) Atteintes cutanées

La lésion cutanée caractéristique du SWS est un angiome facial présent dès la naissance. Cet angiome est plan, non douloureux, la chaleur cutanée est normale et il n'y a pas de frémissement à la palpation ni de souffle à l'auscultation (146–149). Il est habituellement unilatéral mais une localisation bilatérale est possible, allant de 8% dans la série de Jagtap et al. (58) jusqu'à 51% dans celle de Sujansky et Conradi (42).

L'angiome se présente sous la forme d'une macule érythémateuse de taille, de forme et de couleur variables (de rose pâle à pourpre ou lie de vin) et dont les contours sont bien définis (144).

De nombreux auteurs ont soulevé la problématique de la corrélation entre les caractéristiques de l'angiome facial (notamment sa taille) et l'extension de l'atteinte leptoméningée et donc la sévérité neurologique du SWS. Les résultats sont discordants dans la littérature. On peut citer à titre d'exemple l'étude d'Uram et al. qui ne retrouve pas de relation entre l'extension de l'angiome facial et la sévérité de l'épilepsie, le déficit cognitif, moteur et visuel et les calcifications intracrâniennes sur une cohorte de 35 malades (150). Ou encore celle de Pascual-Castroviejo et al. dans laquelle ni la taille, ni la couleur, ni le caractère uni ou bilatéral de l'angiome facial de 40 patients atteints d'un SWS n'ont d'influence sur la sévérité

de la maladie (4). Au contraire, l'étude de Dymerska et al., portant rétrospectivement sur 51 patients, retrouve un lien statistique entre l'extension de l'angiome facial et d'une part, la sévérité neuroradiologique des lésions cérébrales et d'autre part, la sévérité clinique à partir de l'âge de 6 ans (151).

Une hypertrophie des tissus mous et osseux sous-jacents à l'angiome facial peut également se développer, devenant évidente après l'âge de 10 ans (4,45). Elle peut parfois prendre un aspect nodulaire impressionnant et peut également aboutir à une déformation faciale, qualifiant alors le SWS d'angiodysplasique dans la littérature (152,153).

L'angiome peut s'étendre dans la cavité buccale avec des cas rapportés d'hypertrophie des lèvres, de macroglossie, d'hyperplasie voire d'hémangiome gingival avec perte osseuse alvéolaire, d'angiome de la muqueuse des joues ou du palais (154–157). Ces lésions sont particulièrement à risque de saignement en cas de traumatisme, par exemple de soins dentaires, et peuvent être à l'origine de malocclusion dentaire (158).

Les angiomes cutanés peuvent également être de localisation extra-céphalique, jusque dans 52% des cas de la série de Sujansky et Conradi (93). Ces localisations extra-céphaliques concernent principalement les membres (150,159).

Enfin, l'angiome cutané facial peut être absent (type III selon la classification de Roach). Cette situation, dont le diagnostic repose alors avant tout sur l'imagerie, reste rare puisqu'elle touche autour de 10% des patients (58). Dans cette population de patients, l'âge de début des crises peut être variable : pendant la période néonatale (160), l'enfance (161,162) ou l'âge adulte (163), bien que la littérature rapporte un âge d'apparition de l'épilepsie globalement plus tardif que dans les tableaux complets typiques de SWS (56). Ces patients ont souvent un meilleur pronostic neurologique, notamment cognitif (56,58).

La présence d'un angiome facial peut survenir de façon isolée (non associée à une atteinte oculaire ni leptoméningée) touchant alors avec prédilection la région céphalique et/ou les membres, sans facteur clinique prédictif connu ni prédominance de sexe (144). L'angiome plan de la face est la malformation vasculaire la plus fréquente, ayant une incidence de 0.3 % des naissances (164). Dans la grande majorité des cas, les angiomes faciaux ne nécessitent aucune exploration et sont de pronostic bénin en dehors de la gêne esthétique potentielle. En effet, un des impacts majeurs des angiomes faciaux est cette gêne esthétique qui peut avoir des conséquences néfastes sur la qualité de vie, le bien-être et le développement psychosocial

des individus, le visage étant au centre de l'identité de la personne et des interactions sociales. Hagen et al. se sont intéressés à 244 adultes âgés de 18 à 75 ans porteurs d'un angiome facial (isolé, associé à un SWS ou associé à un syndrome de Klippel-Trenaunay) (165). Ils ont ainsi mis en évidence une altération de la qualité de vie sur une échelle dédiée, comme on le retrouve dans d'autres pathologies dermatologiques comme l'alopecie ou le vitiligo, ainsi qu'une fréquence élevée de symptômes anxieux et dépressifs, 33 % et 26 % respectivement. La taille de l'angiome et la présence d'une hypertrophie étaient associées à des scores de qualité de vie plus altérés.

En dehors de la gêne esthétique, l'enjeu est également systémique. Parmi les enfants présentant un angiome facial, on estime à 3% ceux qui ont un SWS (166). La découverte d'un angiome facial chez un enfant pose donc la question du dépistage du SWS à la recherche d'une atteinte oculaire et/ou cérébrale associée pour ainsi mieux prévenir les conséquences neurodéveloppementales de la maladie : qui dépister, à quel âge et par quels moyens ? Il n'y a à l'heure actuelle pas de consensus dans la littérature pour répondre à ces questions. L'élément clé pour préserver le développement cognitif semble avant tout être la reconnaissance et donc le traitement des crises d'épilepsie le plus précocement possible (167).

5. Qui dépister et à quel âge ?

Historiquement, l'angiome facial du SWS est décrit en fonction de sa répartition selon les territoires d'innervation sensitive des 3 branches du trijumeau : V1 (branche frontale), V2 (branche maxillaire) et V3 (branche mandibulaire). Cette systématisation a d'ailleurs inspiré l'ancienne appellation de la maladie : angiomatose encéphalotrigéminale. Les angiomes faciaux les plus à risque d'être un symptôme de SWS (et non pas d'être une lésion cutanée isolée) sont alors ceux touchant le territoire V1. C'est ainsi que dans la série de 158 malades porteurs d'un angiome facial de Ch'ng et al., 15 (soit 9.5%) sont atteints d'un SWS et ils sont tous porteurs d'une atteinte du V1, dont 7 ont une atteinte complète de ce territoire (168). Dans la série de Khaier et al. incluant 216 patients porteurs d'un angiome facial, 24 (soit 11%) ont un SWS et ils ont tous une atteinte de la paupière supérieure, faisant partie du territoire V1. Sur ces 24 patients, 19 (soit 79%) ont une atteinte faciale bilatérale (169). Dans leur cohorte de 259 patients avec un angiome facial, Piram et al. retrouvent 5.8% de SWS (soit 15 patients), ayant tous au moins une atteinte du V1 (170). Enfin, dans une autre étude, 15 des 82 patients (soit 18.3%) ayant une atteinte du V1 ont un SWS alors qu'aucun des 177 patients sans atteinte du V1 n'a un SWS (171). La présence d'un SWS est par ailleurs

significativement plus importante chez les patients porteurs d'une atteinte (i) de la paupière supérieure (93% chez les SWS contre 20% chez les non-SWS), (ii) bilatérale (40% chez les SWS contre 11 chez les non-SWS) ou (iii) d'au moins 2 territoires du V incluant le V1 (80% chez les SWS contre 15% chez les non-SWS) (170).

Ainsi, la présence d'un angiome facial touchant le territoire V1, en particulier la paupière supérieure, d'un angiome facial touchant des territoires multiples ou d'un angiome facial bilatéral doit particulièrement alerter le clinicien et lui faire rechercher une atteinte oculaire et/ou cérébrale associée. Les angiomes faciaux épargnant le territoire V1 sont considérés dans la littérature comme à très faible risque voire à risque nul de s'intégrer à un SWS (171).

Cependant, cette distribution selon les dermatomes du trijumeau pour stratifier le risque d'association d'un angiome facial à un SWS a été longuement débattue. C'est ainsi que Waelchi et al. se sont basés sur une distribution liée à l'embryologie vasculaire de la face (172). Ils ont ainsi mis en évidence, sur leur série de 192 patients porteurs d'un angiome facial, que le meilleur prédicteur de SWS est sa localisation dans une zone du front comprise entre la ligne verticale médiane et une ligne horizontale passant par le canthus externe de l'œil et le sommet de l'oreille (incluant d'ailleurs la paupière supérieure). Cette zone comprend en partie les 3 territoires du V (figure 4).

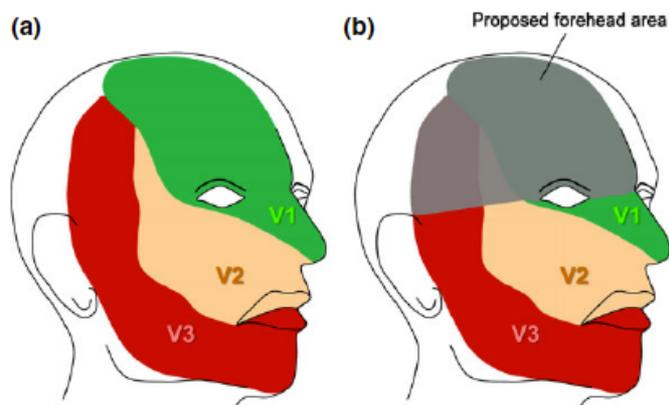


Figure 4 – (a) : territoires d'innervation des 3 branches du trijumeau, V1 en vert, V2 en beige, V3 en rouge. (b) : en gris, la zone proposée par les auteurs comme étant la plus à risque d'association avec un SWS. Schéma extrait de (172).

En effet, parmi les 103 patients de cette cohorte ayant un angiome dans cette zone, 83 ont un SWS et 20 n'en ont pas. Cette zone de la face est embryologiquement issue de la proéminence frontonasale dont la vascularisation se développe à partir du prosencéphale et du mésencéphale antérieur. Ces derniers vont donner naissance au cerveau et à la vésicule optique, raison probable pour laquelle l'angiome facial de cette zone est le plus à risque d'atteinte cérébrale et oculaire associée (173).

Cette hypothèse de systématisation vasculaire et non trigéminal est soutenue par la localisation des angiomes des membres des patients atteints d'un SWS, notamment ceux touchant les paumes des mains et plantes des pieds. En effet, ils peuvent suivre une distribution superposable à une systématisation vasculaire et non nerveuse (172).

Une autre étude, prospective, portant sur 11 patients atteints d'un SWS parmi 66 porteurs d'un angiome facial touchant au moins en partie le territoire V1, a quant à elle mis en évidence deux autres phénotypes d'angiome facial associés à un risque significatif de SWS : l'atteinte hémifaciale complète et l'atteinte médiane (173).

Ces trois phénotypes d'angiome facial à haut risque d'association avec le SWS sont représentés en figure 5.

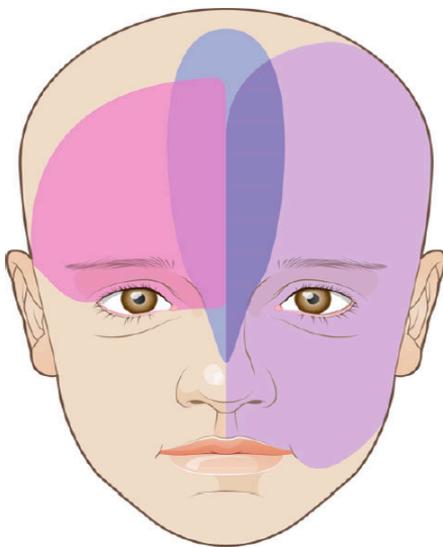


Figure 5 – Phénotypes d'angiome facial à haut risque d'association avec un SWS. En rose : atteinte frontale étendue, en violet : atteinte hémifaciale, en bleu : atteinte frontale médiane. Schéma extrait de (181).

Grâce à ces deux études, on voit ainsi que la systématisation nerveuse de l'angiome facial décrite depuis longtemps est progressivement en train de laisser place à une distribution basée sur l'embryologie vasculaire.

L'âge auquel dépister ces enfants ne fait pas l'objet d'un consensus dans la littérature. Les données sont hétérogènes, d'autant plus que de nombreux auteurs rapportent la normalité des examens radiologiques réalisés trop précocement (171). Il n'y a pas d'âge établi au-delà duquel la normalité des examens radiologiques exclut de façon certaine le diagnostic de SWS, notamment avant 1 an, même si le risque devient très faible. Ainsi, de nombreux auteurs recommandent de renouveler le bilan radiologique après l'âge de 1 an en cas de négativité du premier bilan (167).

6. Quels moyens diagnostiques ?

Ils associent des examens d'imagerie cérébrale, anatomique et fonctionnelle, et l'électroencéphalographie, permettant de faire le diagnostic positif du SWS et aussi d'évaluer l'extension et la sévérité des anomalies intracrâniennes.

a) Imagerie

i. Radiographie du crâne

Ce n'est plus la technique de choix actuellement mais elle a participé à la description initiale de la maladie avant les méthodes radiologiques récentes.

Historiquement, elle permettait principalement de mettre en évidence les calcifications intracrâniennes, qui suivent les circonvolutions corticales et prennent une allure gyriforme ou en forme de rails de train. Ces calcifications étant adjacentes à l'angiome leptoméningé, elles sont situées le plus souvent dans la région pariéto-occipitale (1,3,174). Elles peuvent être congénitales ou apparaître plus tardivement dans l'enfance. Leur absence précoce n'exclut donc pas le diagnostic (144). Par exemple, dans la série de 9 patients de Chao et al., 5 patients ne présentaient pas de calcifications cérébrales radiographiques lors de leur première évaluation (comprise entre 2 mois et 6 ans). Deux parmi les 5 ont développé des calcifications visibles en radiographie plus tard dans le suivi.

La radiographie du crâne permettait également de mettre en évidence des signes indirects d'atrophie cérébrale comme la diminution de taille d'un hémicrâne ipsilatéral à l'angiome facial, mais aussi l'épaississement de la diploé crânienne et la pneumatisation des sinus frontal, ethmoïdal ou sphénoïdal (4).

ii. Angiographie cérébrale

Technique également utilisée historiquement, elle permettait de mettre en évidence l'absence de veines corticales superficielles, l'absence de remplissage des sinus durs (notamment le sinus longitudinal supérieur), un aspect tortueux et dilaté des veines cérébrales profondes avec une stase veineuse malgré un flux artériel normal (3,4,81).

Ces méthodes n'étant plus utilisées, les techniques plus récentes d'imagerie (scanner et IRM) ont permis d'étoffer nettement la description radiologique de l'atteinte neurologique du SWS et d'aider à la compréhension des mécanismes de l'atteinte cérébrale.

iii. Scanner cérébral

Il permet avant tout de mettre en évidence les calcifications cérébrales, avec une sensibilité supérieure à la radiographie de crâne et à l'IRM cérébrale (175). Comme évoqué précédemment, ces calcifications sont le plus souvent de localisation pariéto-occipitale et prennent un aspect gyroforme ou curviligne (58). Elles peuvent cependant ne pas être visibles au début de la maladie (176). Leur présence de façon isolée (sans les autres caractéristiques radiologiques du SWS) nécessite d'évoquer les diagnostics différentiels des calcifications cérébrales : origine infectieuse, tumorale, métabolique, inflammatoire ou vasculaire notamment (177).

Après injection de produit de contraste, un réhaussement leptoméningé caractéristique du SWS peut apparaître, expression radiologique de l'angiome leptoméningé sur lequel nous reviendrons plus loin car mieux caractérisé en IRM.

Le scanner permet également d'évaluer l'atrophie cérébrale, plus ou moins étendue (de lobaire à hémisphérique), par la perte de volume de parenchyme cérébral et l'élargissement du ventricule latéral ipsilatéral (178).

Les séquences osseuses quant à elles permettent de retrouver un éventuel épaissement des os du crâne voire de la face.

iv. IRM cérébrale

L'IRM cérébrale injectée est l'examen de choix pour l'évaluation cérébrale des patients atteints d'un SWS, permettant le diagnostic positif, différentiel et d'extension de la maladie (179,180). Récemment, Zallmann et al. ont mené une étude radiologique rétrospective portant sur 32 patients avec un angiome facial à haut risque (figure 5) et ont ainsi mis en évidence sur cette cohorte que l'IRM cérébrale a une sensibilité de 25%, une spécificité de 100%, une valeur prédictive positive de 100% et une valeur prédictive négative de 76,9% (181). Il convient de noter tout de même que les 3 patients faux-négatifs à l'IRM de cette étude sont âgés de 8 semaines maximum.

Les séquences T1 injectées ont pour objectif principal d'identifier et d'évaluer l'extension (lobaire, plurilobaire voire hémisphérique) de l'angiome leptoméningé par une prise de

contraste leptoméningée d'aspect gyriforme. L'IRM est plus sensible que le scanner pour sa détection vu qu'elle est souvent masquée par les calcifications au scanner (182). Son absence n'exclut pas le diagnostic car elle peut apparaître plus tardivement au cours de l'évolution de la maladie (56,183). L'angiome leptoméningé est habituellement pariéto-occipital et homolatéral à l'angiome facial, même si des localisations contralatérales ont été rapportées (184). Il peut s'étendre également aux lobes temporal et frontal et épargner la région pariéto-occipitale (185,186). Chez certains patients il peut être hémisphérique (3). Rarement, autour de 15% des cas, l'angiome leptoméningé est bilatéral et prédomine alors sur un des deux hémisphères (57,59,187). Par ailleurs, dans l'immense majorité des cas, il est sus-tentorial mais des auteurs ont rapporté des localisations sous-tentorielles (188,189) ou extra-cérébrales comme par exemple une extension dans le conduit auditif interne (190). Certains auteurs rapportent une plus grande sensibilité des séquences T2-FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) après contraste pour la détection de l'angiome leptoméningé (191).

Il est intéressant de noter que la localisation de l'angiome influence les manifestations cliniques présentées par les patients. Par exemple, les atteintes frontales bilatérales sont plus fortement associées à des anomalies motrices, alors que les atteintes temporales bilatérales à des anomalies du spectre autistique (105).

Un autre signe caractéristique du SWS visible sur l'IRM est la dilatation, éventuellement associée à une prise de contraste, du plexus choroïde homolatéral à l'angiome leptoméningé. La dilatation du plexus choroïde est rapportée par certains auteurs comme étant corrélée à l'extension de l'angiome leptoméningé (11).

Les séquences de susceptibilité magnétique permettent d'identifier les calcifications, sous forme d'images hypointenses corticales et/ou sous-corticales, qui peuvent s'étendre au cours de l'évolution de la maladie (192). Elles étudient également les anomalies de drainage veineux, comme la dilatation des veines trans-médullaires, sous-épendymaires et péri-ventriculaires, visibles également sur les séquences T1 injectées (115). La dilatation de ces veines peut prendre un aspect peigné ('brush sign') décrit dans d'autres pathologies cérébrovasculaires (193). Cette dilatation peut se développer et se majorer au cours des premières années d'évolution de la maladie et atteindre le système veineux profond (194).

Les séquences injectées permettent de rechercher aussi les anomalies veineuses de développement, plus fréquemment retrouvées à l'étage sus-tentorial.

Les séquences pondérées en T1 non injectées permettent principalement de rechercher et d'évaluer l'extension de l'atrophie cérébrale, par l'élargissement des espaces sous-arachnoïdiens et la dilatation du ventricule latéral homolatéral (2,195). Elle est le plus souvent pariéto-occipitale, voire plus étendue, et située sous l'angiome leptoméningé. Elle peut être

associée à une hypertrophie du diploé et des parties molles en regard, ainsi qu'à une pneumatisation des cavités nasosinusiennes de la face homolatérale (196,197).

L'IRM peut également retrouver des anomalies de signal transitoires de la substance blanche sus-tentorielle. Elles sont détectées initialement sous forme d'une asymétrie de signal du parenchyme en hypersignal T1 et hyposignal T2 dans le territoire de l'angiome leptoméningé. Elles témoignent d'une accélération de la myélinisation en rapport avec une hyperperfusion du parenchyme cérébral durant les premiers mois de vie (comme cela sera évoqué plus loin). Plus l'IRM est réalisée tôt, dans les premières semaines de vie, plus cette asymétrie de signal est visible. Elle disparaît ensuite progressivement et de façon complète habituellement après la première année de vie. Elle peut ensuite laisser place à un hyposignal T1 et hypersignal T2 en rapport avec la gliose secondaire à l'ischémie cérébrale s'aggravant progressivement (182,198).

v. Imageries fonctionnelles

Les techniques sont nombreuses et leurs résultats donnent des indications sur les mécanismes physiopathologiques de la maladie. Les anomalies métaboliques et de perfusion peuvent précéder les symptômes cliniques ainsi que les anomalies radiologiques structurales décrites précédemment, notamment la prise de contraste leptoméningée, l'atrophie cérébrale et les calcifications intracrâniennes (36,37,199,200).

L'imagerie de perfusion retrouve, dans de nombreuses études, une hyperperfusion du côté atteint durant la première année de vie et une hypoperfusion après l'âge de 1 an, que les enfants aient ou non déjà présenté des crises d'épilepsie (38). Alors que les analyses anatomopathologiques initiales retrouvaient des anomalies cérébrales d'origine veino-capillaire, ces études d'imagerie mettent en évidence des anomalies de perfusion cérébrale d'origine artérielle (201). Cette perfusion cérébrale est particulièrement altérée chez les patients ayant les calcifications les plus étendues (202). L'hypoperfusion cérébrale est corrélée à la fréquence des crises, la durée de l'épilepsie et l'atrophie cérébrale dans une étude de 14 patients avec atteinte unilatérale (203). Dans d'autres études, l'hypoperfusion cérébrale est corrélée au déficit moteur et au score de handicap (204,205). De nombreux auteurs rapportent une zone d'hypoperfusion pouvant être plus étendue que la seule zone sous-jacente à l'angiome leptoméningé (39,206). Par ailleurs, les études en SPECT ont retrouvé une augmentation faible de la perfusion cérébrale lors des crises, suggérant donc des anomalies de perfusion en réponse aux crises, pouvant ainsi majorer l'ischémie chronique (44). C'est ainsi

que la répétition des crises paraît être un des mécanismes majeurs d'agression cérébrale et que le traitement de l'épilepsie est au cœur de la prise en charge de ces malades.

Les études d'imagerie métabolique retrouvent quant à elles un hypométabolisme franc du côté atteint dans une zone dépassant également parfois la région sous-jacente à l'angiome leptoméningé (200). Cette zone d'hypométabolisme est plus étendue chez les patients présentant une épilepsie mal contrôlée. Au contraire, chez les patients ayant une épilepsie contrôlée, l'hypométabolisme est moindre voire peut régresser (207).

Ces méthodes d'imagerie peuvent par ailleurs être utiles dans l'identification précoce des enfants à haut risque de détérioration clinique qui doivent alors être orientés vers une filière neurochirurgicale, comme cela sera discuté plus loin dans ce manuscrit.

De plus, comme les études par PET ou SPECT peuvent retrouver des anomalies fonctionnelles à distance des anomalies anatomiques retrouvées en IRM, la spectroscopie peut également retrouver des profils anormaux en dehors des zones cérébrales sous-jacentes à l'angiome leptoméningé. Habituellement, dans le SWS, la spectroscopie retrouve une baisse du N-acetyl-aspartate (NAA) dans les régions d'atrophie cérébrale, suggérant ainsi une dysfonction ou une perte neuronale (208). C'est ainsi que sur une cohorte de 8 enfants ayant un SWS unilatéral épargnant le lobe frontal sur l'IRM, la spectroscopie a retrouvé une baisse du NAA dans les lobes frontaux chez 7 d'entre eux, anomalie associée au début précoce des crises et au déficit moteur (209).

b) Electroencéphalographie

La principale anomalie intercritique rapportée dans la littérature est la présence d'une asymétrie de l'activité de fond EEG, en amplitude et/ou en fréquence, éventuellement associée à des grapho-éléments paroxystiques (210,211). En effet, on décrit classiquement un tracé asymétrique, moins ample et éventuellement plus lent, du côté où se situe l'angiome leptoméningé. Mais l'EEG est, comme l'imagerie cérébrale, soumis au risque de faux-négatifs (1).

La série de 40 patients publiée par Pascual-Castroviejo et al. retrouve un EEG normal chez 10 patients (dont 8 n'ont jamais présenté de crises d'épilepsie) et anormal chez les 30 autres malades (4). Parmi ces 30 patients, 20 ont une asymétrie d'amplitude sur l'EEG : 7 présentent une diminution d'amplitude isolée et homolatérale à l'angiome leptoméningé, 7 présentent une diminution d'amplitude associée à des grapho-éléments paroxystiques homolatéraux à l'angiome leptoméningé et 6 présentent une diminution d'amplitude homolatérale à l'angiome

leptoméningé et des grapho-éléments paroxystiques controlatéraux. De plus, 4 patients présentent des grapho-éléments paroxystiques isolés controlatéraux à l'angiome leptoméningé. Quatre autres patients présentent des anomalies généralisées et les 2 derniers un tracé hypersrythmique.

Cette asymétrie peut se voir dès les premiers mois de vie mais a tendance à se majorer avec l'évolution de la maladie et notamment avec l'évolution de l'atrophie cérébrale (104).

Par ailleurs, dans les cas d'atteinte leptoméningée bilatérale, on retrouve quand même le plus souvent une asymétrie EEG.

Les figures physiologiques du sommeil peuvent également être asymétriques, notamment les fuseaux (58).

Les grapho-éléments paroxystiques intercritiques sont des pointes, pointes-ondes et polypointes-ondes (59). Dans l'étude de Bar et al. portant sur 11 patients ayant bénéficié d'EEG avant l'apparition éventuelle de crises d'épilepsie, ces paroxysmes inter-critiques sont retrouvés uniquement chez les patients qui développeront une épilepsie (212). Cependant, cette donnée n'est pas statistiquement significative. Des études portant sur de plus grandes cohortes de patients atteints d'un SWS sont nécessaires pour préciser la valeur prédictive des données de l'EEG intercritique.

Des enregistrements électrocorticographiques par électrodes sous-durales ont montré que les crises débutent dans la partie centrale du cortex sous-jacent à l'angiome leptoméningé, jamais à distance, chez les 5 patients étudiés par Limura et al. (213).

L'EEG quantitatif (qEEG) a montré une corrélation entre l'asymétrie de la puissance spectrale et le degré de sévérité clinique et radiologique (214). Une étude plus récente a permis d'évaluer l'EEG quantitatif pour discriminer les enfants avec angiome facial dans le cadre d'un SWS et les enfants avec angiome facial isolé (215). Sur deux cohortes de 8 et 9 enfants, cette étude a ainsi déterminé un seuil d'asymétrie permettant de discriminer ces deux groupes de patients.

L'EEG est également très utile pour différencier les épisodes migraineux et épileptiques devant des épisodes neurologiques paroxystiques : ralentissement de l'activité sans organisation critique dans le premier cas et organisation spatio-temporelle de grapho-éléments paroxystiques rythmiques dans le second (88,92).

7. SWS et grossesse

La littérature est très pauvre sur le déroulement de la grossesse, de l'accouchement et du post-partum chez les patientes atteintes d'un SWS et ne se limite qu'à quelques cas cliniques.

Alors que certains auteurs rapportent une grossesse sans complication notamment sans recrudescence de crises (216), d'autres rapportent une recrudescence de crises au cours de la grossesse et en post-partum avec hémorragie intra-ventriculaire chez une patiente libre de crises les 4 années précédant la grossesse (217). L'accouchement est le plus souvent réalisé par césarienne, par crainte des complications hémorragiques cérébrales liées aux élévations de pression intracrânienne pendant le travail et l'accouchement par voie basse. Cependant, on rappelle que la malformation vasculaire du SWS est de nature veino-capillaire et non pas artérielle et donc moins sensible aux variations de pression (218). Par ailleurs, Aziz et al. rapportent un accouchement par voie basse sous anesthésie péridurale sans difficulté chez une patiente ayant bénéficié d'une hémisphérectomie dans l'enfance (219).

La multiplication des grossesses chez les patientes atteintes d'un SWS va peut-être permettre à l'avenir d'aboutir à des recommandations concernant le suivi de ces grossesses et le déroulement de l'accouchement.

Enfin, on ne retrouve pas de données dans la littérature quant à la contraception chez les patientes atteintes d'un SWS.

8. Approche syndromique

Le SWS est classé parmi les syndromes neurocutanés, qui regroupent plusieurs dizaines de pathologies hétérogènes associant des lésions cutanées (anomalies de pigmentation, anomalies vasculaires et/ou anomalies tumorales) et des lésions du système nerveux central et/ou périphérique. Dans certains cas, des lésions d'autres organes sont retrouvées : œil, os, cœur, poumon, rein par exemple. La physiopathologie des syndromes neurocutanés est centrée autour d'une probable origine embryologique dérivée des crêtes neurales neuroectodermiques (220–222).

Le SWS fait également partie des phacomatoses, groupe de pathologies associant des hamartomes (tumeurs bénignes constituées de tissus matures normalement présents dans l'organe considéré mais en quantité excessive ou de disposition anormale) multiples et d'autres malformations congénitales touchant essentiellement la peau et le système nerveux (central ou périphérique), recoupant ainsi le groupe des syndromes neurocutanés. Les autres principaux représentants des phacomatoses sont la neurofibromatose de type 1 et 2, la sclérose tubéreuse de Bourneville et la maladie de von Hippel-Lindau. Une des différences principales entre le SWS et les autres phacomatoses est l'absence de développement de tumeurs dans le SWS (223).

Des formes de recoupement entre le SWS et d'autres syndromes neurocutanés ont été décrites dans la littérature. Par exemple, des cas d'association entre le SWS et le syndrome de Klippel-Trenaunay (224–227), la neurofibromatose de type 1 (228), l'hypomélanose de Ito (229) ou encore la phacomatose pigmentovasculaire (225,230–234) ont été rapportés. Ces associations soulignent la probable physiopathologie, au moins partiellement, commune de ces maladies, centrée autour d'anomalies moléculaires incluant les voies de signalisation médiées par Ras : la voie des MAP kinases mais aussi la voie PI3K (phosphatidylinositol triphosphate kinase)/AKT (protéine kinase B)/mTOR (235).

9. Prise en charge thérapeutique

La prise en charge des patients atteints d'un SWS doit être multidisciplinaire et la plus précoce possible. Elle est constituée du traitement de l'ensemble des complications neurologiques, ophtalmologiques et dermatologiques de la maladie, pour atteindre la meilleure qualité de vie possible et une intégration socio-professionnelle satisfaisante pour ces patients (236,237).

a) Prise en charge neurologique

i. Traitement de l'épilepsie

L'épilepsie ayant un impact majeur sur le plan cognitif et étant un facteur susceptible de majorer la souffrance cérébrale d'origine ischémique dans le SWS, l'enjeu est de la dépister précocement et de la stabiliser le mieux possible. L'éducation des parents à la reconnaissance des symptômes épileptiques et l'utilisation des médicaments antiépileptiques d'urgence comme les benzodiazépines pour limiter la durée des crises est fondamentale. Par ailleurs, comme nous allons le voir, certains auteurs proposent la mise en place d'un traitement antiépileptique préventif avant même la survenue de la première crise.

Pour évaluer l'efficacité des principales molécules antiépileptiques, Kaplan et al. ont mené une étude rétrospective monocentrique sur 104 patients (238). Ils ont mis en évidence que la carbamazépine et l'oxcarbazépine étaient les deux molécules les plus fréquemment utilisées chez les patients libres de crises au cours des 6 derniers mois par rapport aux patients ayant une épilepsie non contrôlée. Au contraire, le lévétiracétam était la molécule la plus fréquemment retrouvée chez les patients ayant une épilepsie non contrôlée. Par ailleurs, dans

cette étude, l'oxcarbazépine était la molécule la moins associée à des effets secondaires. Ce résultat est contraire à ce qu'ont retrouvé Pascual-Castroviejo et al., qui sur leur cohorte de 55 patients, ont mis en évidence que le lévétiracétam était la molécule permettant le meilleur contrôle des crises (102).

L'utilisation préventive de phénobarbital a été étudiée par Ville et al. qui ont comparé 16 enfants ayant reçu du phénobarbital avant la première crise et 21 enfants ayant été traités par phénobarbital après la première crise (239). Ils ont mis en évidence que le groupe de patients ayant reçu du phénobarbital de façon préventive présentait un déclin cognitif significativement plus faible que l'autre groupe. On soulignera que cette étude est monocentrique, non randomisée et a utilisé du phénobarbital chez des enfants, molécule aux nombreux effets secondaires.

Pour le traitement de l'état de mal épileptique, on ne retrouve pas dans la littérature de recommandations dans le cadre du SWS. Cependant, on peut rappeler que le pentothal, par son effet de diminution du débit sanguin cérébral, ne semble pas être une molécule appropriée dans ce contexte.

Les moyens non médicamenteux sont également importants à souligner, notamment le respect d'une bonne hygiène de sommeil et la gestion du stress.

A côté de la prise en charge médicamenteuse de l'épilepsie, la chirurgie tient un rôle majeur chez les patients pharmacorésistants, représentant entre 30 à 50% des patients atteints d'un SWS (58). Historiquement, ont été principalement décrites : la résection corticale avec exérèse de l'angiome leptoméningé, l'hémisphérectomie et la callosotomie (223). Cependant, le timing optimal et la sélection des patients opérables sont encore difficiles à évaluer précisément. Les seules données de la littérature sont issues de registres et non pas d'études randomisées. La décision d'une chirurgie peut paraître raisonnable chez les patients pharmacorésistants atteints d'un déficit moteur et/ou visuel et/ou d'un retard mental (56). Cependant, chez les patients ayant un déficit neurologique limité, le choix paraît plus difficile compte-tenu du risque d'aggravation post-opératoire. Les nouvelles techniques d'imagerie fonctionnelle (métabolique et de perfusion) évoquées précédemment pourraient à l'avenir guider la pratique clinique. En effet, elles permettraient d'identifier les enfants les plus à risque d'évolution défavorable, notamment sur le plan cognitif, et en faire ainsi des candidats prioritaires pour une chirurgie (13).

Les 5 patients avec atteinte unilatérale rapportés par Falconer et al. ayant bénéficié d'une hémisphérectomie sont libres de crises pendant le suivi (ayant duré de 3 à 8 ans) (240). Dans une étude portant sur 20 patients avec atteinte unilatérale, Arzimanoglou et al. ont montré une excellente efficacité de l'hémisphérectomie sur les crises : 100% des patients sont libres de crises après le geste et aucun n'a présenté d'aggravation cognitive (241). Dans une autre étude

portant sur 32 malades avec atteinte unilatérale et ayant bénéficié également d'une hémisphérectomie, 81% des patients étaient libres de crises, dont 53% sans traitement antiépileptique, et sans aggravation du déficit moteur pré-existant (80). Du fait de la plasticité et des capacités de remodelage d'un cerveau en maturation, l'hémisphérectomie faite précocement semble pour certains auteurs être la solution chirurgicale permettant de préserver au maximum les capacités de développement cérébral (242). Cependant, dans le cadre du SWS, l'hémisphérectomie faite plus tardivement a également été corrélée à un bon pronostic (80).

La résection cérébrale focale est également une autre option chirurgicale. Elle est associée à une morbidité péri-opératoire plus faible que l'hémisphérectomie, notamment avec une diminution du risque de déficit neurologique post-opératoire en cas de résection en zone non éloquente. Elle est pour certains auteurs guidée par des enregistrements neurophysiologiques per-opératoires (243). Cependant, dans le SWS, des études ont montré que le risque de récurrence de crises est plus élevé après une résection focale plutôt qu'après une hémisphérectomie (241,244). Par exemple, dans l'étude de Bourgeois et al., 100% des patients ayant bénéficié d'une hémisphérectomie sont libres de crises alors que seulement 58% des patients ayant bénéficié d'une résection focale le sont, notamment du fait de la persistance de tissu pathologique résiduel.

La callosotomie fait figure quant à elle de solution chirurgicale de dernier recours, à visée palliative, chez des patients où les autres techniques chirurgicales ne sont pas appropriées et/ou présentant des crises responsables de chutes. De rares études ont été publiées dans la littérature, ne retrouvant qu'une amélioration transitoire des crises (241).

Le choix d'une chirurgie est également difficile chez les patients présentant une atteinte bilatérale, mais elle pourrait être proposée chez ceux dont l'atteinte (radiologique et EEG) est asymétrique (245).

Autre méthode utilisée dans le traitement des épilepsies pharmacorésistantes, le stimulateur du nerf vague ne fait que très peu l'objet d'études dans le cadre du SWS, les résultats semblant similaires aux autres étiologies d'épilepsie (56).

Une étude a rapporté l'effet positif sur la fréquence des crises du régime modifié de Atkins chez 5 patients pharmacorésistants, dont 3 avec une réduction de plus de 50% (246). Cela pourrait ainsi rester une option thérapeutique chez des patients récusés pour un geste chirurgical, en raison par exemple de l'atteinte bilatérale ou du fait du risque de déficits post-opératoires majeurs.

Enfin, une étude récente rapporte les effets du cannabidiol, substance cannabinoïde sans propriété psychoactive ayant montré des effets antiépileptiques sur des modèles pré-cliniques,

chez 5 patients pharmacorésistants (247). Dans ce travail mené en ouvert et sans placebo, la fréquence des crises a diminué et la qualité de vie a été améliorée chez la majorité des patients.

ii. Traitement antiagrégant plaquettaire

Une autre facette dans la prise en charge préventive du déclin neurologique des patients est l'utilisation de l'acide acétylsalicylique, aspirine, à dose antithrombotique (3-5 mg/kg/jour). En effet, comme cela a déjà été évoqué dans ce manuscrit, l'angiome leptoméningé est à l'origine d'une stase veineuse et de phénomènes thrombotiques, éventuellement symptomatiques sous forme d'épisodes pseudo-AVC. Ces phénomènes participent à l'hypoxie chronique et à l'aggravation neurologique progressive par un mécanisme ischémique. Certaines études ont ainsi retrouvé une diminution de la fréquence des crises d'épilepsie et/ou des épisodes de pseudo-AVC (248,249). Par ailleurs, il faut rester vigilant quant aux effets secondaires, notamment hémorragiques, de l'aspirine. Dans l'étude de Lance et al., sur les 58 patients sous aspirine suivis, 9 ont rapporté des complications : 6 mineures (en particulier épistaxis) et 3 majeures dont 2 dans des contextes particuliers rendant difficile l'imputabilité de l'aspirine (allergie cutanée, hématémèse dans un contexte de syndrome pieds-mains-bouche et hématome sous-dural post-traumatique) (250).

Le moment opportun pour commencer l'aspirine est également difficile à évaluer.

iii. Traitement antimigraineux

Malgré une prévalence élevée dans la population de patients atteints de SWS, il n'existe pas de recommandations pour le traitement des céphalées et des migraines. Leur prise en charge ne diffère pas grandement des patients migraineux non atteints d'un SWS. Les deux axes thérapeutiques principaux sont l'éviction des facteurs déclenchant et les traitements médicamenteux, des crises et préventifs. Les traitements des crises reposent sur les antalgiques usuels mais également les triptans dans les études par questionnaires (83,251). Dans une enquête portant sur 74 patients migraineux atteints d'un SWS, 35% rapportent utiliser un traitement préventif (83). Parmi les traitements préventifs, certains sont connus comme agissant à la fois sur les migraines et l'épilepsie, notamment le topiramate, le valproate ou la gabapentine, dans un contexte où le lien entre migraine et épilepsie est parfois flou : céphalées pré-ictales, ictales ou post-ictales. Cependant, il convient de rappeler le risque majoré de glaucome avec l'utilisation du topiramate, pathologie fréquente dans le SWS, d'où

la nécessité d'une surveillance très rapprochée de la pression intra-oculaire si cette molécule est utilisée. Ce sur-risque de glaucome n'a pas été retrouvé dans l'étude de Kaplan et al. chez les patients traités par topiramate (238). La lamotrigine à faible dose a également été rapportée pour avoir amélioré les épisodes migraineux avec aura chez 1 patient pour lequel le valproate, le topiramate et le propranolol avaient été inefficaces (251).

iv. Prise en charge cognitive et comportementale

Les patients présentant des troubles du comportement, ainsi que leur entourage, doivent faire l'objet d'une prise en charge spécialisée, psychologique, sociale et scolaire, dans le cadre de programmes personnalisés. L'utilisation de médicaments psychostimulants, méthylphénidate ou dextroamphétamine, a été rapportée dans une étude comme ayant un effet positif sur les capacités attentionnelles (11 des 12 patients inclus avaient un TDAH) et avec une bonne tolérance (110).

v. Prise en charge du déficit moteur

Une prise en charge kinésithérapique est indispensable chez les patients présentant un déficit moteur qui doivent donc pouvoir bénéficier d'une rééducation adaptée. Les enfants avec atteinte motrice doivent également être surveillés sur le plan intellectuel et des capacités adaptatives, car ils sont les plus à risque de handicap. Cette surveillance permettra de mettre en place des stratégies et interventions adéquates après une évaluation neuropsychologique : 'pense-bêtes', support scolaire et extra-scolaire, assistance professionnelle, thérapie occupationnelle, réhabilitation cognitive (252).

vi. Prise en charge des troubles endocriniens

Les troubles hypothalamo-hypophysaires décrits précédemment doivent être dépistés et traités de façon appropriée.

vii. Prise en charge des facteurs généraux d'agression cérébrale

La littérature rappelle également l'importance du traitement symptomatique de la fièvre (pourvoyeuse de crises d'épilepsie), de la vaccination annuelle antigrippale, de la surveillance

de l'état d'hydratation notamment dans les périodes de forte chaleur et du traitement d'une éventuelle anémie (3).

b) Prise en charge ophtalmologique

L'objectif principal du traitement ophtalmologique dans le SWS repose sur la prise en charge du glaucome, qui peut être médicale ou chirurgicale. Elle vise à réduire la pression intra-oculaire afin de prévenir au mieux l'atrophie optique et la baisse d'acuité visuelle secondaire (145). Le traitement médical doit toujours être utilisé en première intention bien que son effet soit souvent mineur. Il repose sur les topiques intra-oculaires comme les analogues de prostaglandines, les bêta-bloquants ou les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, en monothérapie ou en association (140). Cependant, dans la plupart des cas, le traitement médical n'est pas suffisant et la prise en charge doit être chirurgicale. Les gestes habituellement réalisés, dans les glaucomes à angle ouvert, sont la sclérotomie profonde non perforante, la trabéculéctomie ou la pose d'implants intra-oculaires de drainage. En cas de malformations de la chambre antérieure, une goniotomie est souvent pratiquée (136,253).

Le traitement de l'hémangiome choroïdien est complexe car les options thérapeutiques sont limitées du fait de sa localisation souvent péripapillaire ou maculaire : chirurgie, radiothérapie, curiethérapie ou thérapie photodynamique peuvent être proposées (140).

c) Prise en charge dermatologique

Le traitement de choix pour les angiomes cutanés est le laser à colorant pulsé, permettant d'éclaircir la lésion, voire de la faire disparaître (254,255). Un autre objectif est de prévenir l'hypertrophie des tissus mous et osseux sous-jacents à l'angiome (256). Le laser à colorant pulsé provoque, par un mécanisme à la fois thermique et mécanique, une rupture de la paroi vasculaire à l'origine d'une thrombose secondaire. Pour être efficace, plusieurs applications doivent être faites sur chaque zone de l'angiome, à quelques semaines d'intervalle, pour un total d'une dizaine de séances en général (144).

La réponse au traitement serait meilleure sur les angiomes roses et plats, les angiomes en regard des surfaces osseuses comme le front et si les séances de laser sont pratiquées pendant l'enfance plutôt qu'à l'âge adulte (6). Cependant, il a été montré qu'une recoloration partielle survient souvent après une dizaine d'années d'évolution et de nouvelles séances de laser deviennent nécessaires à l'âge adulte (257). Des auteurs ont également rapporté des angiomes résistants au laser, ne s'éclaircissant pas avec cette méthode (6).

L'administration de rapamycine (inhibiteur de mTOR) de façon conjointe avec le laser à colorant pulsé a été proposée avec succès par certains auteurs mais ne fait pas l'objet de recommandations (258). Cependant, il est intéressant de relever l'essai randomisé, en double aveugle et contrôlé contre placebo mené par Marques et al. qui met en évidence une meilleure réponse thérapeutique si de la rapamycine topique est administrée conjointement avec les séances de laser (259).

Enfin, il faut souligner la nécessité d'un traitement chirurgical adapté pour les patients présentant une hypertrophie éventuellement associée à une déformation faciale ainsi que pour ceux présentant des anomalies buccales et dentaires liées à la maladie (260).

10. Objectif de l'étude

Le SWS représente une pathologie avant tout pédiatrique car diagnostiquée dans la grande majorité des cas pendant l'enfance chez des patients pris en charge par des pédiatres. L'évolution au long cours de ces malades et leurs caractéristiques à l'âge adulte restent toutefois peu décrites dans la littérature et les neurologues d'adultes semblent moins avertis que les pédiatres sur toutes les facettes de cette pathologie. L'objectif de ce travail est de décrire sur le plan clinique, radiologique et électroencéphalographique une cohorte de patients adultes atteints d'un SWS afin d'en extraire les particularités évolutives après plusieurs années voire dizaines d'années d'évolution.

II. Matériel et méthodes

Ce manuscrit a été réalisé en collectant de façon rétrospective les données cliniques, radiologiques et électroencéphalographiques des patients diagnostiqués comme ayant un SWS et suivis dans le service d'Epileptologie du Département de neurologie du Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière (Paris) de 1987 à 2018.

1. Données cliniques

Pour chaque patient, les données cliniques suivantes ont été recherchées :

- Données générales
 - Sexe
 - Age
 - Origine géographique
 - Age du diagnostic
 - Prise en charge initiale par un pédiatre ou un neurologue adulte
 - Circonstances du diagnostic
 - Dépistage devant la présence d'un angiome facial, en l'absence de manifestations neurologiques
 - Après le début des manifestations neurologiques
- Antécédents personnels
 - Facteurs de risque d'épilepsie
 - Antécédents obstétricaux
 - Antécédents de convulsion fébrile
 - Antécédents de traumatisme crânien durant l'enfance
 - Antécédents de méningo-encéphalite durant l'enfance
 - Antécédents médico-chirurgicaux généraux
- Antécédents familiaux
 - Antécédents d'épilepsie
 - Antécédents de céphalées invalidantes
 - Antécédents médico-chirurgicaux généraux
- Anomalies neurologiques
 - Epilepsie
 - Présence ou absence
 - Age à la première crise d'épilepsie

- Sémiologie des crises d'épilepsie :
 - Crises partielles simples : symptômes focaux sans rupture de contact +/- secondairement généralisées
 - Crises partielles complexes : symptômes focaux avec rupture de contact +/- secondairement généralisées
 - Crises généralisées tonico-cloniques : perte de connaissance puis phases tonique et clonique
- En cas de crises partielles, évaluation de la sémiologie lobaire des symptômes focaux
 - Frontale : manifestations motrices toniques, manifestations motrices cloniques, manifestations oculo-céphalogyres, automatismes (moteurs, verbaux), symptômes neurovégétatifs (cardio-vasculaires, respiratoires), arrêt du langage, illusions et hallucinations (olfactives)
 - Temporale : symptômes neurovégétatifs (digestifs, cardio-vasculaires, respiratoires), aura épigastrique ascendante, automatismes (oro-alimentaires, gestuels, affectifs, verbaux), illusions et hallucinations (auditives, gustatives, olfactives, visuelles, vertigineuses, psychiques)
 - Pariétale : illusions et hallucinations (somesthésiques, visuelles, gustatives, vertigineuses), troubles gnosiques (corporels, spatiaux)
 - Occipitale : illusions et hallucinations (visuelles), céphalées et nausées, manifestations oculocloniques, manifestations oculocéphalogyres
- Nombre de sémiologies différentes de crises pour un même malade
- Etats de mal épileptique
 - Présence ou absence
 - D'emblée et/ou en cours d'évolution de la maladie
 - Sémiologie clinique
 - Généralisé : convulsif ou non convulsif
 - Partiel : sémiologie élémentaire
 - Nombre d'épisodes
- Symptômes post-critiques
 - Sémiologie

- Durée
- Fréquence des crises
 - Période libre de crises la plus longue
 - Fréquence de crises la plus élevée
- Traitements antiépileptiques
 - Utilisés avant ou après le début de l'épilepsie
 - Nombre d'antiépileptiques utilisés au total
 - Fréquence d'utilisation de chaque antiépileptique pour tous les patients
 - Nombre d'antiépileptiques en cours à la dernière consultation/hospitalisation
 - Traitements utilisés lors des états de mal épileptique
 - Effets secondaires
- Nombre de patients répondant à la définition de la pharmacorésistance selon l'ILAE (International League Against Epilepsy) (261) : persistance des crises d'épilepsie malgré l'administration de 2 molécules antiépileptiques adaptées, à posologie efficace, bien tolérées, en monothérapie ou en association
- Recours à la chirurgie de l'épilepsie
 - Indication
 - Type de geste chirurgical réalisé
 - Résultats anatomopathologiques
 - Age à la chirurgie
 - Devenir post-opératoire
- Recours à un stimulateur du nerf vague
- Recours à des régimes alimentaires spécifiques de l'épilepsie pharmacorésistante
- Présence de crises non épileptiques psychogènes
- Céphalées
 - Présence ou absence
 - Type de céphalées
 - Age d'apparition
 - Traitements utilisés
- Déficit moteur
 - Présence ou absence

- Age d'apparition
 - Côté
 - Sévérité
 - Amyotrophie associée
- Déficit sensitif : présence ou absence
- Anomalies du champ visuel
 - Présence ou absence
 - Côté
 - Sévérité
- Troubles neuro-développementaux et cognitifs
 - Présence ou absence
 - Sévérité
 - Tests objectifs si disponibles : BREF (batterie rapide d'efficiences frontale), MMSE (mini mental state examination)
- Troubles psycho-comportementaux
 - Présence ou absence
 - Type de troubles : hyperactivité, troubles attentionnels, troubles de l'humeur, agressivité, troubles du sommeil
- Episodes pseudo-AVC
 - Présence ou absence
 - Sémiologie
 - Fréquence
 - Imagerie cérébrale et/ou EEG réalisés dans les 24 heures suivant l'épisode
 - Traitement antithrombotique
- Autres épisodes cérébrovasculaires
 - Infarctus cérébral constitué
 - Hémorragie cérébrale
- Atteintes endocrines
 - Hypothyroïdie
 - Déficit en hormone de croissance
- Anomalies cutanées
 - Angiome facial
 - Présence ou absence
 - Côté et caractère uni ou bilatéral
 - Extension selon les territoires du nerf trijumeau

- Hypertrophie faciale associée
 - Traitement
- Lésions intra buccales associées
- Lésions cutanées extra-céphaliques
- Anomalies ophtalmologiques
 - Présence ou absence
 - Uni ou bilatérales
 - Type d'anomalies
 - Glaucome
 - Angiome choroïdien
 - Décollement de rétine
 - Autres
 - Traitement
- Déroulement de la grossesse
- Evolution clinique et situation familiale, sociale et professionnelle

2. Données radiologiques

a) *Acquisition*

Les examens évalués étaient soit des scanners cérébraux soit des IRM cérébrales. Les IRM cérébrales ont été acquises sur des systèmes 1.5 ou 3 Tesla. Ces examens étaient réalisés soit dans le service de Neuroradiologie du Groupe Hospitalier Pitié Salpêtrière (Paris) soit dans des centres de radiologie externes à l'hôpital.

Les séquences analysées étaient, en fonction de leur disponibilité sur les examens réalisés :

- Pour les scanners cérébraux
 - Séquences sans injection de produit de contraste
 - Parenchymateuse
 - Osseuse
 - Séquences avec injection de produit de contraste
 - En coupes axiales
- Pour les IRM cérébrales
 - Séquences sans injection de produit de contraste
 - Pondérées en T1
 - Pondérées en T2 et T2-FLAIR

- Séquences de susceptibilité magnétique : T2* écho de gradient et/ou SWI (susceptibility-weighted imaging) et/ou SWAN (susceptibility-weighted angiography)
- Diffusion : DWI (diffusion-weighted imaging) et ADC
- Séquence de flux artériel TOF (time of flight)
- Séquences avec injection de produit de contraste
 - Pondérées en T1
 - Pondérées en T2-FLAIR
- En coupes axiales, coronales et/ou sagittales en fonction de la disponibilité des reconstructions 3D

L'ensemble des examens d'imagerie réalisés chez les patients inclus a été analysé.

b) Données étudiées

Pour chaque examen, les données radiologiques suivantes ont été recherchées :

- Angiome leptoméningé visible
 - Présence ou absence
 - Uni ou bilatéral
 - Extension lobaire
- Calcifications
 - Présence ou absence
 - Uni ou bilatérales
 - Extension lobaire
- Atrophie cérébrale
 - Présence ou absence
 - Uni ou bilatérale
 - Extension lobaire
- Caractère homo ou controlatéral aux anomalies faciales et/ou ophtalmologiques
- Anomalies post-critiques
- Dilatation du plexus choroïde
- Anomalies de la substance blanche
- Dilatation des veines trans-médullaires et/ou péri-ventriculaires
- Atrophie hippocampique
- Pneumatisation du sinus frontal
- Réhaussement dural

- Anomalie de calibre artériel proximal à la base du crâne
- Anomalie veineuse de développement
- Anomalies sous-tentorielles
- Evolution radiologique

3. Données électroencéphalographiques

a) Acquisition

Les EEG ont été enregistrés par les techniciens de l'Unité fonctionnelle d'EEG au sein du Département de Neurophysiologie clinique du Groupe Hospitalier Pitié Salpêtrière (Paris).

En fonction de l'état clinique du patient, les EEG étaient réalisés :

- Au lit du patient, avec 8 électrodes : Fp1, C3, T3, O1, Fp2, C4, T4, O2
- Au laboratoire, avec 21 électrodes : Fp1, F3, C3, P3, O1, F7, T3, T5, Fp2, F4, C4, P4, O2, F8, T4, T6, Fpz, Fz, Cz, Pz, Oz

Il s'agissait d'EEG standard (durant 20 minutes) ou de sieste (durant 1h30). Un patient a également bénéficié d'un enregistrement EEG-vidéo continu, prolongé jusqu'à dix jours d'hospitalisation et réalisé avec 27 électrodes : les 21 électrodes citées précédemment + FT9, F9, TP9, FT10, F10, TP10.

Les électrodes étaient réparties selon le système international 10/20.

Les enregistrements contenaient, en fonction de l'état clinique du patient et de sa coopération, une à trois épreuves d'hyperpnées (HPN) de 3 minutes chacune et une épreuve de stimulation lumineuse intermittente (SLI) croissante puis décroissante 1-50 Hz.

Les tracés EEG ont été relus avec les logiciels ayant permis leur acquisition : Medatec Brainnet Logiciel 3.9206 et SystemPLUS EVOLUTION Micromed 1.04.205, en recueil monopolaire référentiel moyenne et en montage bipolaire, avec un filtre passe haut à 0.53 Hz (hertz), un filtre passe bas à 70 Hz et un filtre secteur à 50 Hz. La fréquence d'échantillonnage était de 128 Hz pour Medatec et de 256 à 1000 Hz pour Micromed.

L'ensemble des EEG réalisés chez les patients inclus a été analysé.

b) Données étudiées

Pour chaque tracé, les données électroencéphalographiques suivantes ont été recherchées :

- Activité de fond, sur les électrodes O1 et O2

- Fréquence (Hz)
- Amplitude (μV , microvolts)
- Réactivité à l'ouverture-fermeture des yeux et aux stimulations auditives et/ou sensibles
- Conséquences de l'HPN
- Conséquences de la SLI
- Analyse du sommeil
- Grapho-éléments intercritiques
 - Localisation
 - Morphologie
 - Fréquence
 - Intensité
 - Répétition
- Analyse des crises

III. Résultats

Dix patients ont été inclus dans cette étude, nommés de p1 à p10 dans le reste du manuscrit.

1. Données cliniques

a) Données générales

Notre cohorte est constituée de 3 hommes (p3, p8 et p9) et 7 femmes (tableau 2). L'âge moyen est de 50,1 ans (extrêmes : 21 – 74). Les origines géographiques des patients sont multiples : française (p1, p5, p7), indienne (p2), malienne (p3), portugaise (p4), israélienne (p6), camerounaise (p8), turque (p9) et espagnole (p10).

L'âge moyen du diagnostic de SWS, évaluable chez 9 patients (donnée non disponible chez p9), est de 25 ans (extrêmes : 0,5 – 56). Six patients (p5 à p10) ont été pris en charge initialement par un pédiatre puis ont réalisé une transition vers un médecin d'adultes alors que 3 patients (p1, p3 et p4) ont été pris en charge directement par un médecin d'adultes. Cette donnée n'est pas disponible pour p2 dont la prise en charge initiale a été réalisée en Inde. Chez les 10 patients, le diagnostic a été porté après le début des manifestations neurologiques et non en dépistage devant la présence d'un angiome facial en l'absence de manifestations neurologiques.

Aucun patient ne rapporte d'antécédents obstétricaux susceptibles de constituer un facteur de risque d'épilepsie. Un antécédent de convulsion fébrile à l'âge de 1 an est rapporté par 1 patient (p9). Un antécédent de traumatisme crânien est rapporté par 1 patiente après avoir chuté d'un arbre à l'âge de 7 ans (p4). Aucun patient ne rapporte d'antécédent de méningo-encéphalite durant l'enfance.

Deux patientes présentent une hypertension artérielle (p2 et p7) et 1 patiente une dyslipidémie et un diabète de type 2 (p2). Une patiente présente un antécédent de thrombose veineuse profonde (p2). Une patiente présente un antécédent tumoral : adénome surrénalien (p2). Deux patients présentent un antécédent infectieux : infection par le virus de l'hépatite B sans co-infection (p3) et abcès para-hépatique dans un contexte d'infection urinaire à *Escherichia coli* et de stase stercorale (p7). Une patiente présente une anomalie génétique : translocation 14;21 (p10). Deux patientes présentent un antécédent de chirurgie cardiaque : communication inter-ventriculaire (p1) et communication inter-auriculaire (p2). Quatre patients présentent des antécédents orthopédiques : arthrose lombaire infiltrée (p3), prothèse totale de hanche et canal lombaire rétréci (p4), fracture de poignet (p7) et chirurgie d'un ménisque (p8). Trois patientes

présentent un antécédent de chirurgie abdomino-pelvienne : cholécystectomie et appendicectomie (p4), exérèse de kyste ovarien (p5) et cholécystectomie (p7).

Patient	Sexe	Age (années)	Origine géographique	Age au diagnostic (années)	Circonstances du diagnostic	Type de prise en charge initiale	Facteurs de risque généraux d'épilepsie	Autres antécédents personnels	Antécédents familiaux
p1	F	21	Française	19	Après le début de l'épilepsie	Adulte		Chirurgie CIV	
p2	F	53	Indienne	46	Après le début de l'épilepsie	ND		HTA, DL, DT2 TVP Adénome surrenalien Chirurgie CIA	1 crise d'épilepsie isolée chez un frère et un neveu Epilepsie chez une nièce DT2 chez la mère, deux frères et deux sœurs Malformation cardiaque chez une fille et une nièce
p3	M	71	Mallienne	56	Après le début de l'épilepsie	Adulte		Infection VHB Arthrose lombaire infiltrée	
p4	F	74	Portugaise	51	Après le début de l'épilepsie	Adulte	Traumatisme crânien après la chute d'un arbre à l'âge de 7 ans	Chirurgie PTH et CLR Cholécystectomie Appendicectomie	
p5	F	70	Française	8	Après le début de l'épilepsie	Pédiatre		Exérèse d'un kyste ovarien	
p6	F	32	Israélienne	8	Après le début de l'épilepsie	Pédiatre			Syndrome d'insensibilité aux androgènes chez deux sœurs et quatre cousins Trisomie 21 chez un frère
p7	F	71	Française	0,5	Après le début de l'épilepsie	Pédiatre		HTA Absès para-hépatique et infection urinaire à E. coli Chirurgie fracture de poignet Cholécystectomie	DT2 et cancer du poumon chez le père Cancer du sein chez la mère
p8	M	43	Camerounaise	31	Après le début de l'épilepsie	Pédiatre		Chirurgie d'un méninge	
p9	M	39	Turque	ND	Après le début de l'épilepsie	Pédiatre	Convulsion fébrile à l'âge de 1 an		SLA chez le père
p10	F	27	Espagnole	2,5	Avant le début de l'épilepsie (épisodes pseudo-AVC)	Pédiatre		Translocation 14;21	Trisomie 21 chez la soeur Translocation 14;21 chez la mère

Tableau 2 - Données générales. CIA = communication inter-auriculaire, CIV = communication inter-ventriculaire, CLR = canal lombaire rétréci, DL = dyslipidémie, DT2 = diabète de type 2, E. coli = Escherichia coli, F = féminin, HTA = hypertension artérielle, M = masculin, ND = non disponible, PTH = prothèse totale de hanche, SLA = sclérose latérale amyotrophique, TVP = thrombose veineuse profonde, VHB = virus de l'hépatite B

Une patiente rapporte des antécédents familiaux d'épilepsie : une crise isolée chez un frère et un neveu et une épilepsie chez une nièce, sans donnée clinique, radiologique ni électroencéphalographique plus précise (p2). Aucun patient ne rapporte d'antécédent familial de céphalées invalidantes. Trois patientes rapportent des antécédents familiaux de pathologies endocriniennes : diabète de type 2 chez la mère, deux frères et deux sœurs (p2) et chez le père (p7) et syndrome d'insensibilité aux androgènes chez deux sœurs et quatre cousines (p6). Un patient rapporte un antécédent familial de pathologie neurodégénérative : sclérose latérale amyotrophique chez le père (p9). Une patiente rapporte des antécédents familiaux de malformation cardiaque chez une fille et une nièce (p2). Une patiente rapporte des antécédents familiaux tumoraux : cancer du poumon chez le père et cancer du sein chez la mère (p7). Deux patientes rapportent des antécédents familiaux d'anomalies génétiques : trisomie 21 chez un frère (p6) et trisomie 21 chez une sœur et translocation 14;21 chez la mère (p10).

b) Anomalies neurologiques

i. Epilepsie

Les 10 patients de cette cohorte sont épileptiques (tableau 3). Chez tous les patients sauf p10, l'épilepsie a été la première manifestation neurologique. En effet, pour p10, les premiers symptômes de la maladie ont été des épisodes pseudo-AVC (détaillés plus loin dans ce manuscrit).

L'âge à la première crise est en moyenne de 12,1 ans sur les 10 patients (extrêmes : 0,5 – 56). Sept patients présentent un début de l'épilepsie dans l'enfance (p4, p5, p6, p7, p8, p9 et p10), avec pour ces patients une moyenne de 4,2 ans (extrêmes 0,5 – 8). Pour les 3 autres patients, la première crise s'est produite à l'âge adulte avec une moyenne de 30,7 ans (extrêmes 17 – 56) (p1, p2 et p3). On notera en particulier le début très tardif de l'épilepsie avec des crises généralisées tonico-cloniques à l'âge de 56 ans chez p3.

Chez 5 patients, la première crise a été une crise généralisée tonico-clonique (p2, p3, p5, p6 et p8), nocturne chez l'un d'entre eux (p8). Chez 1 patiente, la première crise a été une crise partielle simple secondairement généralisée : sensation vertigineuse rotatoire puis généralisation (p4). Chez 1 patient, la première crise a été une crise partielle complexe : rupture de contact associée à une révulsion oculaire et une hypertonie du membre supérieur gauche (p9). Chez 1 patiente, la première crise a été de début focal (flash lumineux) suivi

d'un état de mal généralisé convulsif (p1). Cet état de mal est survenu à l'âge de 19 ans dans un contexte de méningo-encéphalite lymphocytaire à EBV (Epstein-Barr virus) (PCR positive dans le sang et le LCR (liquide céphalo-rachidien) de façon significative). Chez 1 patiente, la première manifestation épileptique a été un état de mal partiel hémiclonique gauche (p10).

Chez 1 patiente, la sémiologie de la première crise (s'étant produite en 1947) n'était pas disponible (p7).

Dans leur histoire épileptique, aucun patient n'a ensuite présenté de crise partielle simple isolée. Trois patientes présentent, entre autres, des crises partielles simples secondairement généralisées (p1, p4 et p6), 5 patients des crises partielles complexes sans généralisation (p2, p5, p8, p9 et p10), 4 patients des crises partielles complexes secondairement généralisées (p4, p7, p8 et p9) et enfin 8 patients des crises généralisées tonico-cloniques (p2, p3, p4, p6, p7, p8, p9 et p10).

Concernant la sémiologie des crises partielles, 6 patients ont des symptômes évocateurs d'une origine frontale (p1, p2, p4, p7, p9 et p10), 4 patients d'une origine temporale (p4, p5, p8 et p9), 3 patients d'une origine pariétale (p1, p4 et p9) et 3 patients d'une origine occipitale (p1, p2 et p6).

En dehors des états de mal épileptique, 3 patients ont présenté dans leur histoire un seul type de crises (p1, p3 et p5), 6 patients ont présenté deux types de crises (p2, p6, p7, p8, p9 et p10) et 1 patiente a présenté trois types de crises (p4).

La patiente p1 a présenté, après son état de mal inaugural, des crises partielles simples secondairement généralisées. Certaines des crises sont précédées de céphalées migraineuses. Elles sont caractérisées par la présence d'une sensation d'oppression thoracique et de nausées, puis d'un phénomène tonique du membre supérieur gauche ou d'une maladresse/engourdissement de la main gauche et d'une sensation de membre étranger. Après chacune des crises, la patiente présente une hémiplégie gauche régressive en quelques jours et une confusion. A noter que pour l'état de mal initial, le déficit moteur post-critique avait duré 15 jours.

La patiente p2 a présenté, en dehors de l'état de mal, des crises partielles complexes caractérisées par une déviation oculo-céphalique vers la gauche et une perte de contact ainsi que des crises généralisées tonico-cloniques. Au décours, la patiente présente une confusion post-critique.

Le patient p3 a présenté uniquement des crises généralisées tonico-cloniques, dont la survenue a été très tardive, avec des céphalées post-critiques.

La patiente p4 a présenté des crises partielles simples avec vertige rotatoire et généralisation secondaire, des crises partielles complexes avec rupture de contact, automatismes gestuels

(plus ou moins complexes) et verbaux puis généralisation secondaire et enfin des crises généralisées tonico-cloniques.

La patiente p5 a présenté des crises partielles complexes caractérisées par une rupture de contact associée à des automatismes oro-alimentaires et manuels.

La patiente p6 a présenté des crises partielles simples secondairement généralisées avec comme sémiologie des hallucinations visuelles (à type de lumière colorée fluctuante) de l'hémichamp gauche et des crises généralisées tonico-cloniques. Certaines des crises partielles sont suivies de céphalées et d'une hémianopsie latérale homonyme gauche régressive rapidement.

La patiente p7, en dehors des deux états mal convulsifs généralisés, a présenté des crises partielles complexes secondairement généralisées caractérisées par une perte de contact et une hypertonie et/ou des clonies hémicorporelles gauches avant la généralisation et de nombreuses crises généralisées tonico-cloniques. Par ailleurs, la patiente présente une hémiparésie gauche post-critique systématique durant 10 à 15 jours, associée initialement à des troubles de vigilance rapidement régressifs.

Le patient p8 a présenté des crises généralisées tonico-cloniques et des crises partielles complexes dont certaines sont secondairement généralisées avec comme sémiologie initiale une sensation de froid et une céphalée pulsatile péri-orbitaire gauche, un 'déjà-vu' et la réminiscence de souvenirs d'enfance, puis une rupture de contact avec automatismes verbaux en camerounais et éventuellement une dystonie du membre supérieur droit.

Le patient p9 a présenté des crises partielles complexes dont certaines sont secondairement généralisées associant une sensation vertigineuse, un sentiment de peur, une rupture de contact avec automatismes oro-alimentaires et moteurs de la main droite et dystonie du membre supérieur gauche. Il a également présenté des crises généralisées tonico-cloniques. Le patient rapporte avoir présenté à une seule reprise une hémiparésie gauche post-critique régressive en quelques jours.

Enfin, la patiente p10, après avoir débuté sa maladie par des épisodes pseudo-AVC à l'âge de 30 mois (détaillés plus loin dans ce manuscrit), a présenté des états de mal hémicloniques gauches, des crises partielles complexes et des crises généralisées tonico-cloniques. Les informations disponibles concernant cette patiente sont très parcellaires du fait d'une prise en charge initiale en Espagne.

Quatre patientes ont présenté au moins un état de mal épileptique (p1, p2, p7 et p10). Une patiente a présenté un état de mal d'emblée comme première manifestation neurologique de sa maladie (décrit précédemment, p1) et 3 patientes ont présenté au moins un état de mal en cours d'évolution de la maladie (p2, p7 et p10). On notera les éventuels facteurs déclenchant

retrouvés chez p1 : méningo-encéphalite lymphocytaire à EBV et chez p2 : hyponatrémie à 125 mmol/l et hyperglycémie à 4 g/l sans cétose. Il n'y a pas de facteur déclenchant retrouvé pour p7 et p10. Chez 3 patientes, il s'agit d'états de mal convulsifs généralisés (p1, p2 et p7) et chez 1 patiente, il s'agit d'états de mal partiels hémicloniques (p10). Deux patientes n'ont présenté qu'un seul état de mal (p1 à l'âge de 19 ans et p2 à 46 ans), 1 patiente a présenté 2 états de mal (p7 aux âges de 4 et 68 ans) et 1 patiente a présenté au moins 3 états de mal à partir de l'âge de 6 ans (prise en charge initiale pédiatrique en Espagne, p10). Les 3 patientes ayant présenté un ou plusieurs états de mal convulsifs généralisés ont une présentation radiologique particulière. En effet, les patientes p1 et p7 sont les seules de cette cohorte à présenter un angiome leptoméningé hémisphérique très étendu (figure 6 C et D et figure 16). Ce sont d'ailleurs ces 2 patientes qui présentent une hémiparésie post-critique. La patiente p2 quant à elle est la seule à présenter un angiome leptoméningé bilatéral, bien que radiologiquement plus discret que p1 et p7 (figure 6 B). Ces données d'imagerie seront détaillées plus loin dans la partie dédiée de ce manuscrit.

La fréquence la plus élevée de crises est en moyenne de 3 crises par semaine (extrêmes : 2 par an – 2 par jour) et la période libre de crise la plus longue est en moyenne de 5,2 ans (extrêmes : 0,25 – 16).

Enfin, aucun patient n'a présenté de symptômes évocateurs de crises non épileptiques psychogènes.

Patient	Age à la première crise (années)	Sémiologie de la 1 ^{ère} crise d'épilepsie	Sémiologie des autres crises d'épilepsie			Sémiologie lobaire des crises partielles				Fréquence de crises la plus élevée	Période libre de crises la plus longue (années)
			CPS +/- secondairement généralisée	CGTC	EME	Frontale	Temporale	Pariétale	Occipitale		
p1	19	Flash lumineux puis EME convulsif généralisé / méningo-encéphalite lymphocytaire à EBV	CPS +/- secondairement généralisée Céphalées migraineuses puis oppression thoracique et nausées, puis phénomène tonique du MS gauche ou maladresse/engourdissement de la main gauche et sensation de membre étranger puis généralisation secondaire		1 EME convulsif généralisé à 19 ans (cf 1 ^{ère} crise)	✓	✓	✓	Confusion et hémiparésie gauche régressive en quelques jours	2/mois	1
p2	17	CGTC	Déviations oculo-céphaliques vers la gauche et rupture de contact, pas de généralisation	✓	1 EME convulsif généralisé à 46 ans	✓	✓	Confusion rapidement régressive	2/an	8	
p3	56	CGTC	Vertige rotatoire puis généralisation secondaire	✓		✓		Céphalées rapidement régressives	1/mois	1,5	
p4	8	Sensation vertigineuse rotatoire puis généralisation	Automatismes gestuels et verbaux avec rupture de contact puis généralisation secondaire	✓		✓	✓		3/mois	5	
p5	8	CGTC	Automatismes oro-alimentaires et manuels avec rupture de contact, pas de généralisation				✓		2/semaine	0,25	
p6	1,25	CGTC	Hallucinations visuelles dans l'hémichamp gauche puis généralisation secondaire						1/semaine	5	
p7	0,5	ND	Hypertonie +/- clonies de l'hémicorps gauche et rupture de contact puis généralisation secondaire	✓	2 EME convulsifs généralisés à 4 et 68 ans	✓	✓	Troubles de vigilance et hémiparésie gauche régressive en 10-15 jours	2/jour	16	
p8	2,5	CGTC	Sensation de froid et céphalée pulsatile périorbitaire gauche, puis 'déjà-vu' et réminiscence de souvenirs d'enfance, puis rupture de contact avec automatismes verbaux (cameounais) et dystonie MS droit +/- généralisation secondaire	✓			✓		3/semaine	2	
p9	3	Rupture de contact, réversion oculaire et hypertension du MS gauche	Vertige rotatoire, sentiment de peur, automatismes oro-alimentaires et moteurs de la main droite et dystonie du MS gauche +/- généralisation secondaire	✓			✓	Hémi-parésie gauche régressive en quelques jours à une seule reprise	3/semaine	1	
p10	6	EME partiel hémiclonique gauche	ND	✓	Plusieurs EME partiels hémicloniques gauches à partir de 6 ans	✓	✓		3/an	12	

Tableau 3 - Caractéristiques épileptiques. CGTC = crise généralisée tonicoclonique, CPC = crise partielle complexe, CPS = crise partielle simple, EBV = Epstein-Barr virus, EME = état de mal épileptique, HLH = hémianopsie latérale homonyme, MS = membre supérieur, ND = non disponible

Tous les patients ont été traités par des médicaments antiépileptiques après le début de l'épilepsie et non de façon préventive avant la première crise (tableau 4). Les patients ont reçu au cours de l'histoire en moyenne 7 molécules antiépileptiques différentes (extrêmes : 3 – 15). Le lévétiracétam a été utilisé chez 8 patients (p1, p2, p3, p4, p5, p6, p7 et p9), le phénobarbital chez 7 patients (p2, p4, p5, p6, p7, p8 et p10), le valproate chez 7 patients (p1, p3, p4, p5, p7, p8 et p10), la carbamazépine chez 6 patients (p4, p5, p7, p8, p9 et p10), le clobazam chez 6 patients (p1, p3, p4, p5, p6 et p7), la lamotrigine chez 6 patients (p1, p4, p5, p6, p7 et p9), la phénytoïne chez 4 patientes (p1, p2, p5 et p7), la prégabaline chez 3 patients (p4, p7 et p9), le topiramate chez 3 patients (p5, p7 et p9), le vigabatrin chez 3 patientes (p5, p7 et p10), le zonisamide chez 3 patients (p4, p5 et p8), l'eslicarbazépine chez 2 patientes (p4 et p7), le lacosamide chez 2 patientes (p4 et p7), l'oxcarbazépine chez 2 patientes (p4 et p7), le stiripentol chez 2 patients (p9 et p10), le clonazépam chez 1 patient (p9), le diazépam chez 1 patient (p8), la gabapentine chez 1 patient (p9), le pérampandol chez 1 patiente (p4), le phénétyrène chez 1 patiente (p7), la primidone chez 1 patient (p9) et le sultiame chez 1 patiente (p7). A la dernière consultation/hospitalisation, les patients recevaient en moyenne 3 molécules antiépileptiques (extrêmes : 1 – 6). Trois patientes bénéficiaient d'une monothérapie par lévétiracétam (p1, p2 et p6). Deux patients étaient traités par une bithérapie : phénobarbital et zonisamide pour p8 et carbamazépine et stiripentol pour p10. Trois patients étaient traités par une trithérapie : clobazam, lévétiracétam et valproate pour p3, clobazam, eslicarbazépine et lacosamide pour p4 et carbamazépine, clobazam et phénobarbital pour p5. Un patient était traité par une quadrithérapie : carbamazépine, clonazépam, lévétiracétam et primidone (p9). Enfin, une patiente était traitée par une hexathérapie : carbamazépine, clobazam, lacosamide, lévétiracétam, phénobarbital et valproate (p7).

Concernant les traitements des états de mal (en dehors des benzodiazépines), p1 a été traitée pour son état de mal inaugural par fosphénytoïne et valproate, p2 a été traitée pour son seul état de mal par fosphénytoïne et le deuxième état de mal de p7 a été traité par phénobarbital. Il n'est pas fait mention d'utilisation de tiopenthal. Les traitements utilisés pour le premier état de mal de p7 (survenu en 1950) et pour ceux de p10 (prise en charge en Espagne) ne sont pas disponibles.

Cinq patients ont présenté des effets secondaires du lévétiracétam : symptômes dépressifs (p4, p6 et p9), irritabilité (p1 et p4), anxiété (p9) et troubles du sommeil (p5). Quatre patients ont présenté des effets secondaires du valproate : tremblement et asthénie (p1), mauvaise tolérance digestive (p4), encéphalopathie (p7) et somnolence (p8). Trois patients ont présenté

des effets secondaires de la carbamazépine : diplopie et troubles de l'équilibre (doute avec un AIT (accident ischémique transitoire) vertébro-basilaire développé plus loin, p5), vomissements et tremblement des membres supérieurs (p7) et céphalées (p8). Quatre patients ont présenté des effets secondaires de la lamotrigine : douleurs abdominales, vomissements et prurit (p4), troubles du sommeil (p6), vomissements abondants (sans argument pour une méningite aseptique sur l'analyse du LCR, p7) et allergie cutanée (p9). Une patiente a rapporté ne pas tolérer la prégabaline (p4). Une patiente a rapporté ne pas tolérer le topiramate (p5). Deux patientes ont présenté des effets secondaires du vigabatrin : nausées, diplopie et taches lumineuses bleues et rouges (p5) et somnolence (p7). Une patiente a rapporté ne pas tolérer le zonisamide (p5). Deux patientes ont présenté des effets secondaires de l'eslicarbazépine : vomissements (p4) et hyponatrémie symptomatique (p7). Une patiente a présenté des effets secondaires de l'oxcarbazépine : asthénie (p4). Une patiente a présenté des effets secondaires du pérampandol : agressivité et délire de persécution (p4).

Trois patientes ne sont pas pharmacorésistantes (p1, p2 et p6). Cette donnée est à moduler pour p2 par la limite des informations disponibles sur sa prise en charge initiale qui a été réalisée en Inde. Les 7 autres patients sont pharmacorésistants (p3, p4, p5, p7, p8, p9 et p10). Cette donnée est également à moduler pour p10 par la limite des informations disponibles sur sa prise en charge initiale qui a été réalisée en Espagne.

Aucun patient n'a bénéficié d'une chirurgie de l'épilepsie dans le cadre du SWS. Le patient p8 a quant à lui bénéficié d'une chirurgie de l'épilepsie devant la présence d'une sclérose hippocampique. Ce patient, sans antécédent de convulsion fébrile, présente une épilepsie ayant débuté à l'âge de 2,5 ans par des crises généralisées tonico-cloniques nocturnes. A l'adolescence, sont apparues des crises partielles complexes +/- secondairement généralisées décrites précédemment. Devant l'association de crises dont la sémiologie évoque un point de départ temporel interne dans le cadre d'une épilepsie pharmacorésistante, d'anomalies intercritiques temporelles antérieures gauches, de crises enregistrées en EEG-vidéo à point de départ temporel antérieur gauche et de signes radiologiques de sclérose hippocampique gauche (détaillés plus loin dans ce manuscrit), il a été décidé de réaliser une amygdalo-hippocampectomie sélective gauche à l'âge de 38 ans. L'analyse anatomopathologique de la pièce opératoire a retrouvé une perte neuronale dans la corne d'Ammon avec gliose réactionnelle et un respect du subiculum. La densité vasculaire et les espaces leptoméningés étaient normaux. L'aspect histologique est ainsi compatible avec une sclérose hippocampique type 1. La période post-opératoire a été marquée par des céphalées et une dysarthrie rapidement régressives. Avant la chirurgie, la fréquence des crises était de 3 par mois. Après

la chirurgie, le patient a présenté 3 crises en 2 mois puis a été libre de crises pendant 1,5 an (perdu de vue depuis).

Aucun patient n'a eu recours à un stimulateur du nerf vague.

Aucun patient n'a eu recours à un régime alimentaire spécifique de l'épilepsie pharmacorésistante.

Patient	Nombre de MAE utilisés au total	MAE utilisés au total	Nombre de MAE en cours à la dernière consultation ou hospitalisation	MAE en cours à la dernière consultation ou hospitalisation	Effets secondaires des MAE	Pharmacorésistance	Traitement chirurgical
p1	5	CLB, LEV, LTG, PHT, VPA	1	LEV	LEV : irritabilité VPA : tremblement, asthénie		
p2	3	LEV, PB, PHT	1	LEV			
p3	3	CLB, LEV, VPA	3	CLB, LEV, VPA		✓	
p4	12	CBZ, CLB, ESL, LCS, LEV, LTG, OXC, PB, PER, PGB, VPA, ZNS	3	CLB, ESL, LCS	ESL : vomissements LEV : symptômes dépressifs, irritabilité LTG : douleurs abdominales, vomissements, prurit OXC : asthénie PER : agressivité et délire de persécution PGB : non tolérée VPA : mauvaise tolérance digestive	✓	
p5	10	CBZ, CLB, LEV, LTG, PB, PHT, TPM, VGB, VPA, ZNS	3	CBZ, CLB, PB	CBZ : diplopie et troubles de l'équilibre (doute avec un AIT VB) LEV : troubles du sommeil TPM : non toléré VGB : nausées, diplopie, taches lumineuses bleues et rouges ZNS : non toléré	✓	
p6	4	CLB, LEV, LTG, PB	1	LEV	LEV : symptômes dépressifs LTG : troubles du sommeil		
p7	15	CBZ, CLB, ESL, LCS, LEV, LTG, OXC, PB, PGB, PHE, PHT, SUL, TPM, VGB, VPA	6	CBZ, CLB, LCS, LEV, PB, VPA	CBZ : vomissements, tremblement des MS ESL : hyponatrémie symptomatique LTG : vomissements abondants VGB : somnolence VPA : encéphalopathie	✓	
p8	5	CBZ, DZP, PB, VPA, ZNS	2	PB, ZNS	CBZ : céphalées VPA : somnolence	✓	Amygdalo-hippocampectomie à l'âge de 38 ans pour une sclérose hippocampique gauche
p9	9	CBZ, CNZ, GBP, LEV, LTG, PGB, PRM, STP, TPM	4	CBZ, CNZ, LEV, PRM	LEV : symptômes dépressifs et anxieux LTG : allergie cutanée	✓	
p10	5	CBZ, PB, STP, VPA, VGB	2	CBZ, STP		✓	

Tableau 4 - Histoires thérapeutiques. AIT VB = accident ischémique transitoire vertébro-basilaire, CBZ = carbamazépine, CLB = clobazam, CNZ = clonazépan, DZP = diazépam, ESL = eslicarbazépine, GBP = gabapentine, LCS = lacosamide, LEV = lévétiracétam, LTG = lamotrigine, MAE = médicaments antiépileptiques, MS = membres supérieurs, OXC = oxcarbazépine, PB = phénobarbital, PER = pérampanel, PGB = prégabaline, PHE = phénéturide, PHT = phénytoïne, PRM = primidone, STP = stiripentol, SUL = sultiame, TPM = topiramate, VGB = vigabatrin, VPA = valproate, ZNS = zonisamide

En parallèle de leur histoire épileptique, les patients de notre cohorte présentent de nombreuses anomalies neurologiques présentées ci-dessous (tableau 5).

ii. Céphalées

Quatre patientes présentent des céphalées (p1, p5, p6 et p7). Celles-ci sont apparues à l'âge de 18 ans pour p1 et 22 ans pour p6 (donnée non disponible pour p5 et p7). Pour 3 patientes, elles sont de sémiologie migraineuse (p1, p5 et p7), dont certaines précèdent des épisodes pseudo-AVC pour 2 patientes (détaillés plus loin dans ce manuscrit, p1 et p7). Pour 1 patiente, les céphalées sont essentiellement post-critiques, sans sémiologie migraineuse (p6). Deux patientes ont été soulagées par des anti-inflammatoires non stéroïdiens (p1 et p6) et 1 patiente par de l'aspirine et de l'ergotamine (p5). Deux patientes ont reçu du topiramate à visée antiépileptique, sans amélioration ressentie sur leurs céphalées (p5 et p7).

iii. Déficits focaux chroniques

Deux patientes présentent un déficit moteur permanent (p2 et p7). Il est controlatéral au côté prédominant de l'angiome leptoméningé radiologique bilatéral pour p2 et controlatéral à l'angiome leptoméningé unilatéral pour p7. Il est associé à une hypertonie spastique chez les deux patientes et à une amyotrophie chez p2. Il est apparu à l'âge de 30 ans pour p2, soit 13 ans après la première crise, et à l'âge de 4 ans pour p7 soit 3,5 ans après la première crise. Il s'est aggravé progressivement dans les deux cas au fil des années d'évolution de la maladie. Les deux patientes nécessitent l'utilisation d'un fauteuil roulant. On note une aggravation par à-coups du déficit moteur chez p7 au décours des crises, après une période post-critique marquée par une hémiplégie partiellement régressive durant 10 à 15 jours.

Une patiente présente un déficit sensitif modéré hémicorporel associé à l'hémi-parésie (p7).

Trois patients présentent une amputation du champ visuel, controlatéral à l'angiome leptoméningé (p4, p7 et p9). Deux patients présentent une quadranopsie latérale homonyme inférieure (p4 et p9). Une patiente présente une hémianopsie latérale homonyme (p7).

Patient	Céphalées		Déficit moteur	Anomalies du champ visuel	Troubles neuro-développementaux et cognitifs	Troubles psychocomportementaux	Troubles du sommeil	Épisodes pseudo-AVC		Traitement anti thrombotique
	Age d'apparition (années)	Sémiologie						Age d'apparition (années)	Sémiologie	
p1	18	Sémiologie migraineuse, précèdent les crises d'épilepsie et les épisodes pseudo-AVC				Troubles attentionnels, irritabilité		Age adulte	Céphalées migraineuses puis hémiplegie gauche brutale	
p2			30							
p3										
p4				QLHI gauche	Troubles mnésiques et dysexécutifs importants	Irritabilité, symptômes dépressifs, agressivité et délire de persécution	Insomnie d'endormissement			
p5	ND	Sémiologie migraineuse			Troubles phasiques		Troubles du sommeil non spécifiés			Aspirine 100 mg/jour (probable AIT VB)
p6	22	Sémiologie non migraineuse, le plus souvent post-critiques				Troubles attentionnels, symptômes dépressifs	Insomnie d'endormissement			
p7	ND	Sémiologie migraineuse, précèdent les épisodes pseudo-AVC	4,5	HLH gauche	Démence			Age adulte	Céphalées migraineuses puis hémiplegie gauche brutale	
p8					Difficultés mnésiques et ralentissement (pré-opératoire)					
p9				QLHI gauche		Anxiété, symptômes dépressifs avec éléments psychotiques	Insomnie d'endormissement			
p10					Retard d'acquisition du langage et difficultés à la lecture			30 mois	Hémiplegie gauche brutale	

Tableau 5 - Anomalies neurologiques en dehors de l'épilepsie. AINS = anti-inflammatoires non stéroïdiens, AIT VB = accident vasculaire cérébral, AVC = accident vasculaire cérébral, HLH = hémianopsie latérale homonyme, QLHI = quadrantanopsie latérale homonyme inférieure, TPM = topiramate

iv. Troubles neuro-développementaux et cognitifs

Une patiente a présenté un retard d'acquisition du langage avec persistance de difficultés à la lecture (p10).

Cinq patients présentent des troubles cognitifs : troubles praxiques et dysexécutifs légers (p1), troubles mnésiques et dysexécutifs importants avec efficacité cognitive globale diminuée (BREF 4/18 et MMSE 19/30 à l'âge de 74 ans) mais dans un contexte de barrière linguistique (p4), troubles phasiques (p5), démence (p7) et ralentissement avec difficultés mnésiques et un QI à 74 à l'âge de 38 ans en pré-opératoire (patient opéré d'une amygdalo-hippocampectomie sélective, p8).

v. Troubles psycho-comportementaux

Aucun patient ne présente d'hyperactivité. Deux patientes présentent des troubles attentionnels (p1 et p6). Quatre patients présentent des troubles thymiques : irritabilité (p1 et p4), symptômes anxieux (p9) et symptômes dépressifs (p4, p6 et p9). Tous ces patients ont présenté ces symptômes thymiques alors qu'ils étaient traités par lévétiracétam.

Une patiente a présenté une agressivité avec délire de persécution, après introduction d'un traitement par pérampél (p4).

Quatre patients ont présenté des troubles du sommeil (p4, p5, p6 et p9), en particulier une insomnie d'endormissement chez 3 d'entre eux (p4, p6 et p9) et des troubles du sommeil non spécifiés chez p5. Deux patients ont rapporté ces troubles à un traitement : lévétiracétam chez p5 et lamotrigine chez p6.

vi. Épisodes pseudo-AVC et manifestations neurovasculaires

Trois patientes ont présenté des épisodes pseudo-AVC (p1, p7 et p10). Chez 2 patientes, ils ont débuté à l'âge adulte (p1 et p7) et chez 1 patiente, ils ont débuté à l'âge de 30 mois et ont constitué la première manifestation de la maladie (p10). Cette patiente a commencé par présenter des épisodes d'hémiplégie brutale sans mouvement anormal associé et de récupération rapide, survenant tous les 6 mois environ. C'est à partir de l'âge de 6 ans qu'elle a présenté des crises d'épilepsie sous forme d'états de mal partiels hémicloniques. Sa prise en charge initiale a été réalisée en Espagne et ni IRM cérébrale ni EEG réalisés dans les 24 heures suivant ces épisodes pseudo-AVC ne sont disponibles.

Les deux autres patientes (p1 et p7) présentent des épisodes de céphalées migraineuses d'apparition brutale suivies d'une hémiplégie transitoire (p1 et p7). Des EEG réalisés dans les 24 heures suivant ces épisodes étaient disponibles chez p7 (développés plus loin dans ce manuscrit).

Aucune de ces trois patientes ne prend de traitement antithrombotique.

Une autre patiente prend de l'aspirine (100 mg par jour) en prévention secondaire d'un probable AIT vertébro-basilaire survenu à l'âge de 50 ans révélé par une diplopie et des troubles de l'équilibre d'apparition brutale ayant duré 6 heures (p5) sans lésion ischémique sur l'IRM cérébrale. A noter que ces symptômes sont survenus au moment de l'augmentation de la posologie de 1200 à 1600 mg de carbamazépine. Un effet secondaire de la carbamazépine peut également être évoqué.

vii. Atteintes endocrines

Aucun patient ne présente de symptômes évocateurs de dysthyroïdie, notamment d'hypothyroïdie. Cinq patients ont bénéficié d'un dosage de la TSH (thyroid-stimulating hormone) qui s'est avéré normal (p1, p2, p3, p4 et p7). Pour les cinq autres, aucun dosage de la TSH n'était disponible (p5, p6, p8, p9 et p10).

Aucun patient ne présente de symptôme évocateur de déficit en GH (growth hormone). Pour les dix patients, aucun dosage de GH n'était disponible.

c) Anomalies cutanées

Tous les patients présentent un angiome facial (tableau 6).

Une patiente présente un angiome facial bilatéral touchant à droite le territoire V1 et à gauche les territoires V1 et V2 (p2).

Les 9 autres patients présentent un angiome facial unilatéral, dont 7 à droite (p1, p3, p4, p6, p7, p9 et p10) et 2 à gauche (p5 et p8). Sept patients ont un angiome touchant le territoire V1 uniquement (p1, p5, p6, p7, p8, p9 et p10), 1 patient touchant le territoire V2 uniquement (p4) et 1 patient touchant les territoires V1, V2 et V3 (p3).

Un patient présente une hypertrophie faciale associée (p3).

Deux patients présentent des lésions intra-buccales : hypertrophie gingivale (p2) et angiome avec hypertrophie d'un hémipalais et d'une hémilangue (p3).

Deux patientes ont bénéficié d'un traitement par laser de l'angiome facial (p1 et p6), dont l'une dans l'enfance avant le début des crises d'épilepsie et le diagnostic de la maladie qui a été porté à l'âge de 19 ans (p1).

Une patiente présente des lésions bleutées et télangiectasiques du tronc et des membres ainsi qu'une pigmentation conjonctivale bleutée des deux yeux (p2). Une biopsie cutanée a été réalisée et l'aspect histopathologique est en faveur d'une mélanocytose intradermique type naevus de Ota.

Patient	Côté	Angiome facial		Traitement par laser	Lésions intra-buccales	Lésions extra-céphaliques
		Territoires	Hypertrophie faciale associée			
p1	Droit	V1		Dans l'enfance, avant le diagnostic		
p2	Droit et gauche	Droite : V1 Gauche : V1 et V2			Hypertrophie gingivale	Lésions bleutées et télangiectasiques du tronc et des membres + pigmentation conjonctivale bleutée : naevus de Ota
p3	Droit	V1, V2 et V3	✓		Angiome et hypertrophie de l'hémipalais et de l'hémilangue droits	
p4	Droit	V2				
p5	Gauche	V1				
p6	Droit	V1		A l'âge adulte, après le diagnostic		
p7	Droit	V1				
p8	Gauche	V1				
p9	Droit	V1				
p10	Droit	V1				

Tableau 6 - Anomalies dermatologiques. V1 = territoire ophtalmique du nerf trijumeau, V2 = territoire maxillaire du nerf trijumeau, V3 = territoire mandibulaire du nerf trijumeau

d) Anomalies ophtalmologiques

Six patients de notre cohorte présentent des anomalies ophtalmologiques (p3, p4, p5, p7, p8 et p9) (tableau 7).

Trois patients présentent un glaucome (p3, p5 et p8), 2 patients présentent un angiome choroïdien (p3 et p9) et 1 patient présente un décollement de rétine (p3), toutes ces anomalies étant homolatérales aux angiomes facial et leptoméningé chez chaque patient. Les anomalies

oculaires de p3 (glaucome, angiome choroïdien et décollement de rétine) sont à l'origine d'une cécité. Trois patients présentent une cataracte : controlatérale aux autres anomalies ophtalmologiques chez p3 et bilatérale chez p4 et p7. Trois patients présentent une dilatation des vaisseaux épiscléaux homolatérale aux autres anomalies ophtalmologiques (p3, p5 et p9). Le glaucome est traité médicalement chez 2 patients (p3 et p8). Le traitement ophtalmologique n'était pas disponible pour p5.

Patient	Glaucome	Angiome choroïdien	Décollement de rétine	Cataracte	Dilatation des vaisseaux épiscléaux
p1					
p2					
p3	Droit	Droit	Droit	Droite et gauche	Droite
p4				Droite et gauche	
p5	Gauche				Gauche
p6					
p7				Droite et gauche	
p8	Gauche				
p9		Droit			Droite
p10					

Tableau 7 - Anomalies ophtalmologiques.

e) Déroulement de la grossesse

Trois patientes ont mené des grossesses à terme, sans complication rapportée (p2, p4 et p6).

f) Evolution clinique et situation familiale, sociale et professionnelle

L'évolution des malades de cette cohorte est très variée.

Après un état de mal inaugural survenu à l'âge de 19 ans, l'histoire neurologique de la patiente p1 est marquée par l'alternance de crises, actuellement bien équilibrées par une monothérapie de lévétiracétam 3000 mg/jour, et d'épisodes pseudo-AVC se répétant environ tous les 6 à 12 mois. Bien que présentant une hémiparésie post-critique à chaque crise, la patiente ne présente pas de déficit moteur en intercritique. Elle réalise actuellement ses études dans une école de commerce.

La patiente p2 est mariée et mère d'une fille. Les informations concernant le début de sa prise en charge (jusqu'au début des années 90) ne sont pas disponibles car elle a été suivie en Inde. Cette patiente est la seule à présenter un angiome facial (et leptoméningé comme cela va être développé plus loin dans ce manuscrit) bilatéral. Depuis sa prise en charge en France, elle a

présenté peu de crises mais un état de mal tonico-clonique généralisé. Elle est actuellement traitée par une monothérapie de lévétiracétam 1500 mg/jour (avec un arrêt progressif du phénobarbital au cours des dernières années). Son handicap principal est lié à une hémiparésie gauche sévère avec amyotrophie et spasticité s'aggravant progressivement depuis les années 90, nécessitant actuellement l'utilisation d'un fauteuil roulant pour les déplacements importants et l'empêchant de travailler. Après un arrêt de sa scolarité au primaire pour des difficultés (non spécifiées), cette patiente ne présente pas de troubles cognitifs rapportés (avec un MMSE normal). Enfin, elle ne présente pas de syndrome cérébelleux clinique, contrastant avec l'atrophie cérébelleuse bilatérale radiologique qui sera abordée dans la partie dédiée de ce manuscrit.

Le patient p3, père d'un fils, a quant à lui eu un diagnostic de SWS très tardif du fait de l'apparition de crises uniquement tonico-cloniques généralisées à l'âge de 56 ans nécessitant actuellement une trithérapie par lévétiracétam 1500 mg/jour, valproate 1000 mg/jour et clobazam 10 mg/jour, avec persistance d'une crise tous les 2 mois. Il s'agit du seul patient de cette cohorte à présenter comme manifestation neurologique de la maladie uniquement une épilepsie. Il a un angiome hémifacial droit s'étendant en intra-buccal et est principalement handicapé par des lomboradiculalgies et par les manifestations ophtalmologiques du SWS avec une cécité de l'œil droit secondaire à l'association d'un glaucome, d'un angiome choroïdien et d'un décollement de rétine, en dehors de toute ressource thérapeutique ophtalmologique. Il a exercé comme réparateur d'ascenseur.

La patiente p4 est d'origine portugaise et parle peu le français ce qui entrave l'évaluation fine des difficultés cognitives qu'elle présente. Elle est principalement handicapée par un état dépressif majeur nécessitant un traitement anxiolytique (hydroxyzine 25 mg/jour) et une bithérapie antidépressive (mirtazapine 30 mg/jour et duloxétine 30 mg/jour). Le tableau psychiatrique s'était complété par un épisode délirant secondaire à la prise de pérampantel en 2015. Son épilepsie est par ailleurs difficilement contrôlée par une trithérapie associant 400 mg/jour d'eslicarbazépine, 250 mg/jour de lacosamide et 15 mg/jour de clobazam. L'eslicarbazépine a semble-t-il chez cette patiente permis une nette régression de la fréquence des crises. Les troubles cognitifs sont responsables de difficultés d'autonomie avec une aide partielle dans la vie quotidienne (pour les courses et les repas notamment) chez cette patiente mariée et mère de 3 enfants. Elle est ancienne femme de ménage en invalidité depuis l'âge de 54 ans.

La patiente p5 présente également une épilepsie difficile à équilibrer avec à la dernière consultation une trithérapie par carbamazépine 1200 mg/jour, phénobarbital 180 mg/jour et clobazam 10 mg/jour. Cette patiente a arrêté son parcours scolaire à l'âge de 16 ans et n'a pas entamé de formation professionnelle (raison non disponible). Il s'agit de la seule patiente de

cette cohorte ayant présenté un possible événement cérébrovasculaire (doute entre un AIT vertébro-basilaire et un effet secondaire d'une augmentation de posologie de la carbamazépine), raison pour laquelle elle est sous traitement antithrombotique par aspirine qui a d'ailleurs soulagé ses céphalées migraineuses.

La patiente p6 présente une maladie assez peu invalidante actuellement. Après avoir présenté l'association de crises généralisées tonico-cloniques et de crises partielles de sémiologie occipitale avec hémianopsie transitoire post-critique, elle est actuellement libre de crises depuis au moins 5 ans sous lévétiracétam 1000 mg/jour. Elle est mère d'un enfant et a réalisé des études de droit.

La patiente p7 présente le tableau le plus grave de cette étude et bénéficie du suivi le plus long de notre cohorte. Son épilepsie a débuté à l'âge de 6 mois et évolué vers la pharmacorésistance avec l'association de crises généralisées tonico-cloniques et de crises partielles complexes secondairement généralisées nécessitant pendant plusieurs dizaines d'années de très nombreux ajustements thérapeutiques. Les crises sont systématiquement accompagnées d'un déficit post-critique majeur avec une hémiparésie régressive en deux semaines en moyenne, sur un fond d'hémiparésie permanente s'aggravant au fur et à mesure des années et nécessitant l'utilisation d'un fauteuil roulant. A ce tableau moteur et épileptique, s'ajoutent un syndrome cérébelleux cinétique au membre supérieur gauche apparu autour de l'âge de 50 ans (qui sera discuté plus loin dans ce manuscrit), des épisodes pseudo-AVC, une hémianopsie latérale homonyme gauche ainsi que des troubles cognitifs ayant évolué vers une démence. Cette patiente est finalement décédée à l'âge de 71 ans après avoir travaillé comme fonctionnaire à la sécurité sociale et avoir passé les dernières années de sa vie en EHPAD (établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes).

L'histoire épileptique de p8 est essentiellement marquée par l'association d'un SWS unilatéral et d'une sclérose hippocampique homolatérale. Celle-ci s'est manifestée par une épilepsie partielle temporale interne pharmacorésistante et a favorablement répondu à une amygdalo-hippocampectomie sélective puisque le patient a été libre de crises après 2 mois post-opératoires. Son traitement antiépileptique actuel repose sur une bithérapie de zonisamide 200 mg/jour et phénobarbital 100 mg/jour en cours de diminution. Ce patient marié actuellement âgé de 43 ans est préparateur de commande.

Le patient p9 présente une épilepsie pharmacorésistante avec des crises persistantes malgré une quadrithérapie associant carbamazépine 1200 mg/jour, lévétiracétam 2000 mg/jour, primidone 250 mg/jour et clonazépam 0,5 mg/jour. Son histoire clinique est marquée par un syndrome dépressif nécessitant un traitement antidépresseur (sertraline 50 mg/jour) avec quelques éléments psychotiques dans le passé ayant nécessité l'utilisation de neuroleptiques

(rispéridone et quétiapine). Ce patient a validé un baccalauréat économique et social (emploi actuel non disponible).

Enfin, la patiente p10 est prise en charge depuis son enfance en Espagne ce qui rend difficile la récupération de données précises la concernant. Il s'agit de la seule patiente de notre étude dont les premières manifestations neurologiques ont été des épisodes pseudo-AVC. L'épilepsie ne s'est manifestée que dans un second temps et est actuellement parfaitement équilibrée depuis plus de 10 ans avec une bithérapie associant carbamazépine 400 mg/jour et stiripentol 1500 mg/jour.

2. Données neuroradiologiques

Une IRM cérébrale injectée était disponible chez 8 patients (p1, p2, p3, p4, p6, p7, p8 et p9), non injectée chez 1 patiente (p5) et un scanner cérébral non injecté uniquement chez p10 (prise en charge en Espagne) (tableau 8).

a) Angiome leptoméningé

Parmi les 8 patients ayant bénéficié d'une IRM cérébrale injectée, 7 d'entre eux présentent un angiome leptoméningé visible (p1, p2, p4, p6, p7, p8 et p9) alors que p3 ne présente pas de prise de contraste leptoméningée visible sur l'IRM cérébrale injectée disponible réalisée à l'âge de 65 ans (ni sur un scanner injecté réalisé à l'âge de 56 ans, année de la première crise d'épilepsie). Pour les patientes p5 et p10, une imagerie cérébrale injectée n'était pas disponible.

L'angiome leptoméningé est sus-tentorial chez les 7 patients, unilatéral chez 6 d'entre eux (p1, p4, p6, p7, p8 et p9) et bilatéral chez 1 patiente (p2). Chez les six patients avec angiome leptoméningé unilatéral, celui-ci est droit chez 5 d'entre eux (p1, p4, p6, p7 et p9) et gauche chez 1 patient (p8). Il est homolatéral aux lésions faciales et/ou ophtalmologiques précédemment décrites de chaque patient. Le nombre de lobes touchés en moyenne par l'angiome leptoméningé est de 3 (extrêmes : 1 – 6). La localisation est occipitale chez les 7 patients (figure 6 A), pariétale chez 5 (p1, p2, p6, p7 et p9), temporale chez 5 (p1, p2, p4, p7 et p9) et enfin frontale chez 3 (p1, p2 et p7). La patiente ayant une atteinte bilatérale présente un angiome leptoméningé pariéto-occipital bilatéral et fronto-temporal unilatéral (p2) (figure 6 B). Trois patientes présentent d'ailleurs un angiome leptoméningé hémisphérique (p1, p2 et p7) (figure 6 C et D).

Patient	Angiome leptoméningé		Calcifications cérébrales		Atrophie cérébrale		Elargissement du plexus choroïde	Dilatation des veines profondes	Atrophie hippocampique	Pneumatisation du sinus frontal	Réhaussement dural	Atrophie cérébelleuse
	Côté	Localisation	Côté	Localisation	Côté	Localisation						
p1	Droit	O, P, T, F	X ³	X ³	Droit	O, P, T, F	Droit	Droite				
p2	Droit et gauche	Droite : O, P, T, F Gauche : O, P	Droit et gauche	D : P G : O	Droit et gauche	Droite : O, P, T, F Gauche : O, P, T, F	Droit et gauche	Droite et gauche				Droite et gauche
p3					Droit	O, P	Droit		Droite			
p4	Droit	O, T	Droit	O, P, T	Droit	O, P	Droit					
p5	X ¹	X ¹	Gauche	O, P, T	Gauche	O, P, T	Gauche	X ¹		Gauche	X ¹	
p6	Droit	O, P	Droit	O	Droit	O, P	Droit			Droite		
p7	Droit	O, P, T, F	Droit	O, P, T, F	Droite et gauche	Droite : O, P, T, F Gauche : O, P, F	Droit et gauche	Droite		Droite	Droit	Gauche
p8	Gauche	O	Gauche	O, T	Gauche	O, P	Gauche		Gauche avec SH	Gauche		
p9	Droit	O, P, T	Droit	O	Droit	O	Droit	Droit	Droite	Droite		
p10	X ²	X ²	Droit	O, P, F	Droit	F	Droit	X ²	X ²		X ²	X ²

Tableau 8 - Anomalies radiologiques. F = frontal, O = occipital, P = pariétal, SH = sclérose hippocampique, T = temporal, X¹ = IRM cérébrale non injectée uniquement disponible, X² = scanner cérébral non injecté uniquement disponible, X³ = pas de scanner cérébral disponible

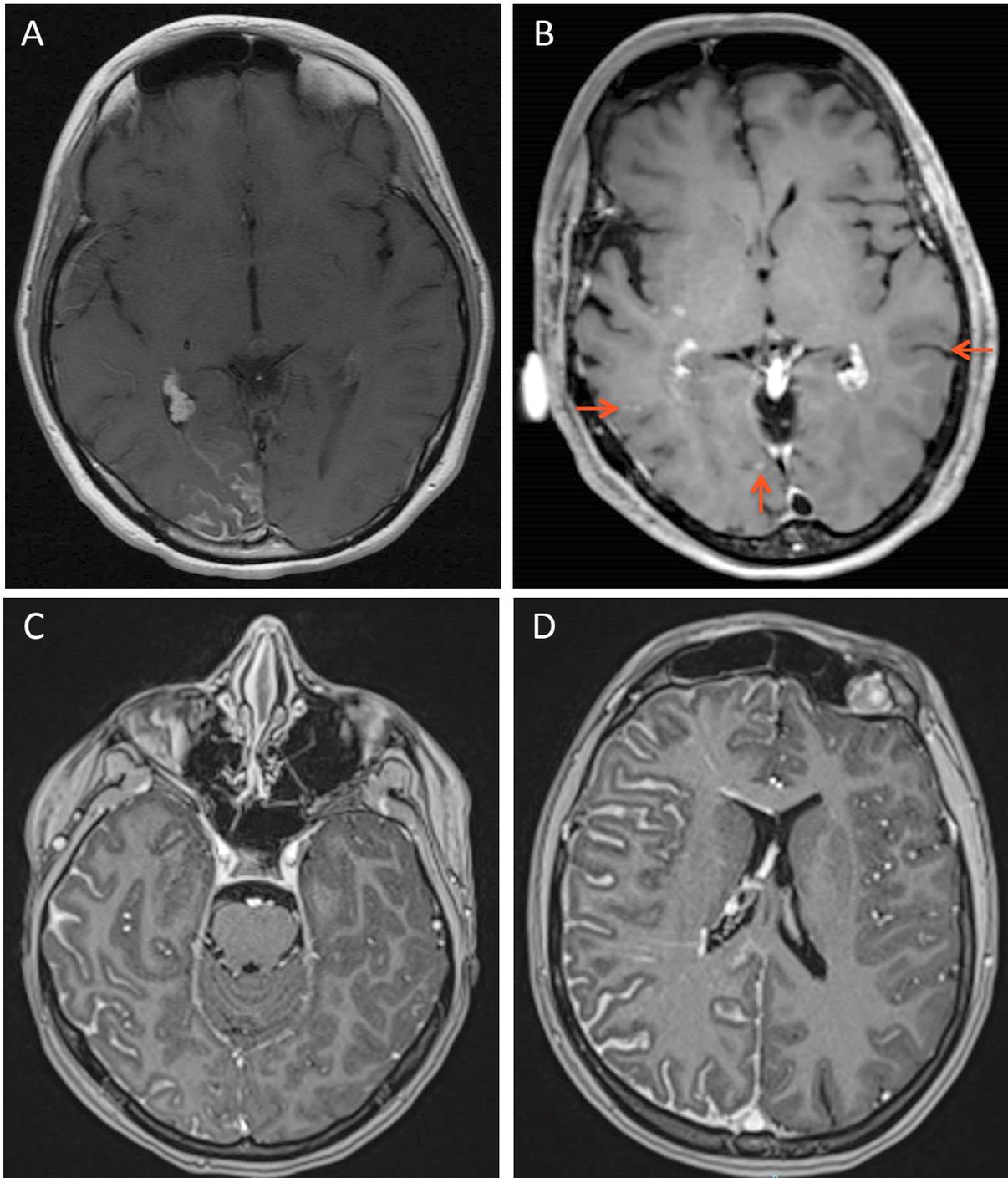


Figure 6 – Prises de contraste traduisant la présence d'un angiome leptoméningé en IRM cérébrale sur des séquences T1 en coupe axiale après injection de produit de contraste. A : patiente p6, prise de contraste leptoméningée occipitale droite. B : patiente p2, prise de contraste leptoméningée plus discrète postérieure bilatérale (flèches rouges). C et D : patiente p1, prise de contraste leptoméningée hémisphérique droite diffuse.

b) Calcifications cérébrales

Les calcifications sont visibles chez 8 des 10 patients : sur l'IRM chez 6 d'entre eux (p4, p5, p6, p7, p8 et p9), sur le scanner mais pas sur l'IRM chez 1 patiente (p2) et sur le scanner mais sans IRM disponible chez 1 patiente (p10). Elles ne sont pas visibles sur l'IRM chez p1 mais

sans scanner disponible et ne sont pas visibles chez p3 ni sur l'IRM ni sur le scanner disponibles. Elles sont unilatérales et homolatérales à l'angiome leptoméningé chez 7 patients (p4, p5, p6, p7, p8, p9 et p10) et bilatérales chez 1 patiente (p2). Elles touchent en moyenne 2 lobes cérébraux (extrêmes : 1 – 4). Leur localisation est occipitale chez les 8 patients (figure 7 A), pariétale chez 5 patients (p2, p4, p5, p7 et p10), temporale chez 4 patients (p4, p5, p7 et p8) et enfin frontale chez 2 patients (p7 et p10). Une patiente présente d'ailleurs des calcifications hémisphériques, comme l'angiome leptoméningé (p7) (figure 7 B). Les calcifications sont plus étendues que la prise de contraste leptoméningée chez 2 patients (p4 et p8), sont moins étendues chez 3 patients (p2, p6 et p9) et enfin touchent les mêmes lobes cérébraux chez 1 patiente (p7).

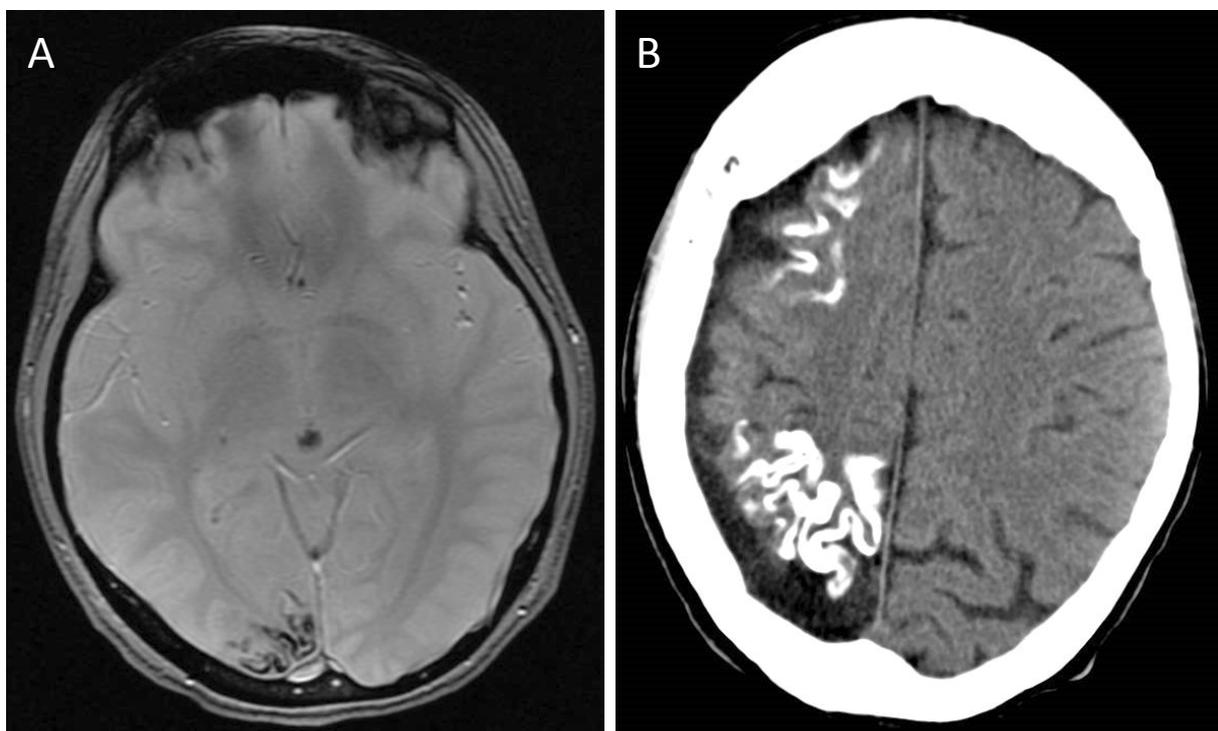


Figure 7 – Calcifications cérébrales, d'aspect gyriforme. A : patiente p6, IRM cérébrale avec séquence T2* écho de gradient en coupe axiale mettant en évidence des calcifications occipitales droites, de même topographie que l'angiome leptoméningé de la figure 6 A. B : patiente p7, scanner cérébral non injecté en coupe axiale mettant en évidence des calcifications cérébrales plus étendues fronto-pariétales droites.

Il est intéressant de noter qu'un patient ne présente ni angiome leptoméningé ni calcifications visibles sur les examens d'imagerie disponibles (p3). Chez ce patient, dont le début de l'épilepsie est très tardif (56 ans), le diagnostic de SWS a été porté devant la présence d'un angiome facial et des anomalies oculaires précédemment décrites, associés à d'autres anomalies radiologiques, notamment une atrophie cérébrale et une dilatation du plexus choroïde homolatérales (figure 8).

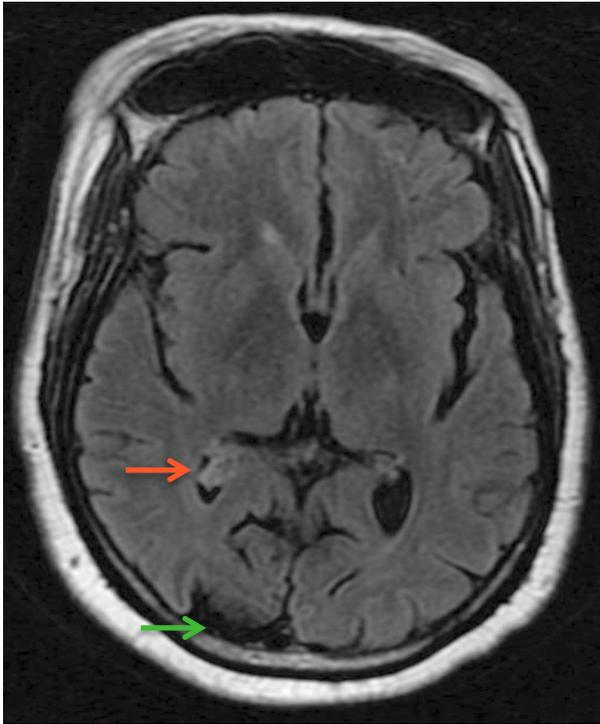


Figure 8 – Patient p3 : IRM cérébrale séquence T2-FLAIR en coupe axiale retrouvant une dilatation du plexus choroïde droit (flèche rouge) et une atrophie occipitale droite (flèche verte)

c) *Atrophie cérébrale*

Une atrophie cérébrale, plus ou moins focalisée, est présente chez les 10 patients. Elle est unilatérale et homolatérale à l'angiome leptoméningé et/ou aux calcifications décrites précédemment chez 7 patients (p1, p4, p5, p6, p8, p9 et p10), unilatérale chez p3 (pas d'angiome leptoméningé ni de calcifications visibles) et bilatérale chez 2 patientes (p2 et p7). Elle touche en moyenne 3 lobes cérébraux (extrêmes : 1 – 8). Elle est de localisation occipitale chez 9 patients (p1, p2, p3, p4, p5, p6, p7, p8 et p9), pariétale chez 8 patients (p1, p2, p3, p4, p5, p6, p7 et p8) (figure 9 A), temporale chez 4 patients (p1, p2, p5 et p7) et enfin frontale chez 4 patients (p1, p2, p7 et p10). Une patiente ayant un angiome leptoméningé hémisphérique présente également une atrophie hémisphérique modérée (p1). Une autre patiente ayant un angiome leptoméningé hémisphérique présente une atrophie hémisphérique homolatérale majeure mais également fronto-pariéto-occipitale controlatérale modérée (p7) (figure 9 B). La patiente ayant un angiome leptoméningé bilatéral présente une atrophie bi-hémisphérique mais asymétrique comme la prise de contraste leptoméningée (p2) (figure 9 C). L'atrophie cérébrale est plus étendue que la prise de contraste leptoméningée chez 3 patients (p2, p7 et p8), est moins étendue chez 1 patient (p9), touche les mêmes lobes chez 2 patientes (p1 et p6) et enfin touche des lobes différents chez 1 patiente (p4).

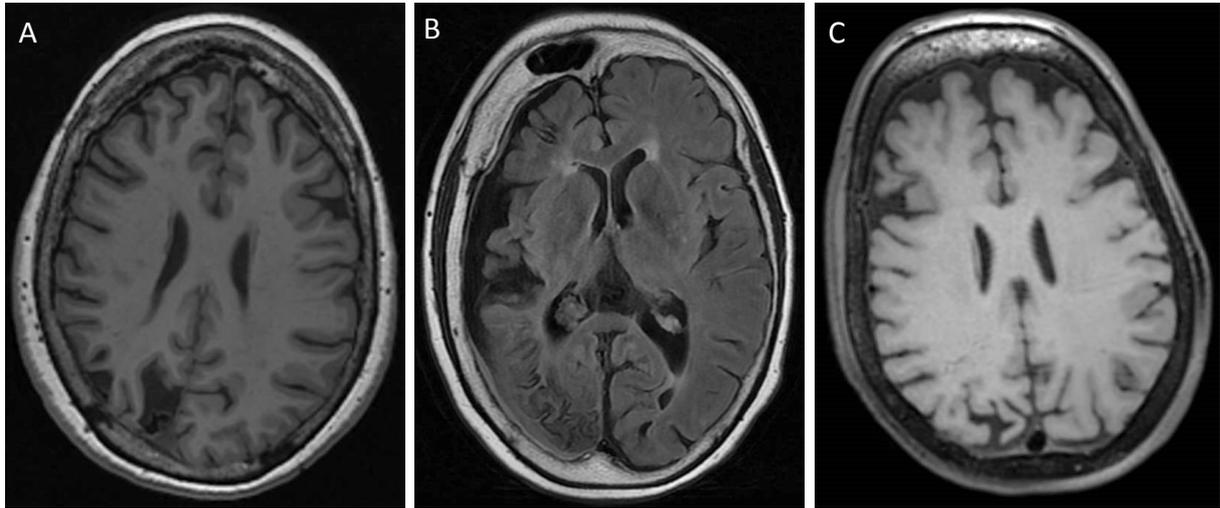


Figure 9 – IRM cérébrale en séquence T1 non injecté en coupe axiale retrouvant une atrophie cérébrale. A : patiente p4, atrophie pariétale droite. B : patiente p7, atrophie hémisphérique droite. C : patiente p2, atrophie bilatérale prédominant à droite.

d) Autres données neuroradiologiques

Une patiente a bénéficié d'une IRM cérébrale dans les 24 heures suivant un état de mal inaugural (p1). Elle met en évidence un discret hypersignal sur la séquence de diffusion, et à moindre degré T2-FLAIR, avec une discrète restriction de l'ADC, cortical hémisphérique et homolatéral à l'angiome leptoméningé (figure 10 A et B).

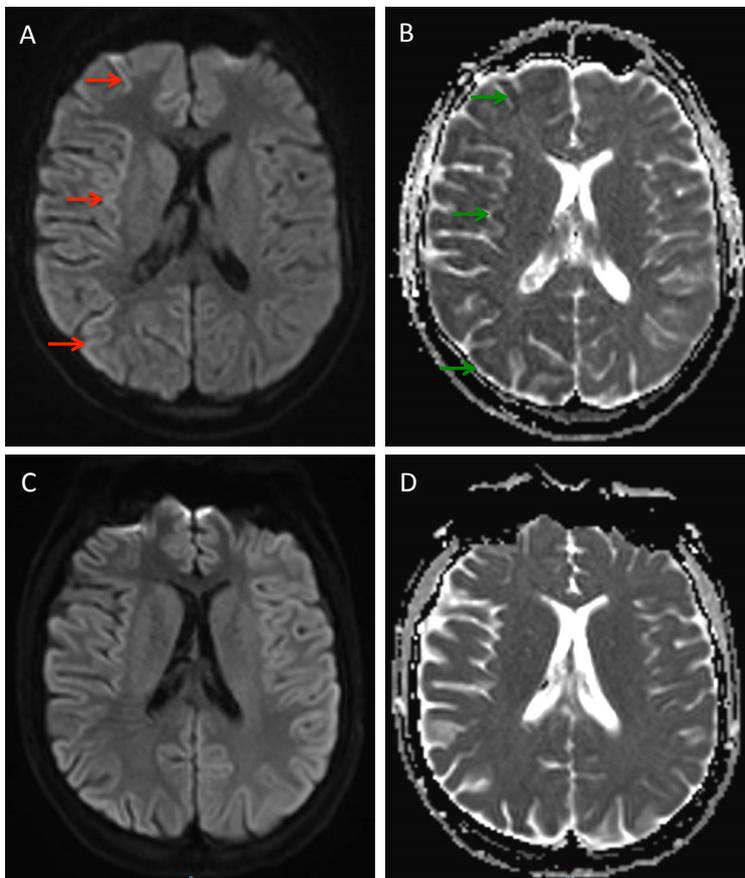


Figure 10 – Patiente p1, IRM cérébrale en coupe axiale en séquence de diffusion (A et C) et cartographie ADC (B et D). A et B : en post-critique, présence d'un hypersignal de diffusion cortical hémisphérique droit (flèches rouges) avec restriction d'ADC de même topographie (flèches vertes). C et D : contrôle à 3 mois retrouvant une régression des ces anomalies.

Un élargissement du plexus choroïde est retrouvé chez les 10 patients, unilatéral et homolatéral aux anomalies précédemment décrites chez 8 patients (p1, p3, p4, p5, p6, p8, p9 et p10) (figure 11 A) et bilatérales chez 2 patientes (p2 et p7) (figure 11 B et C).

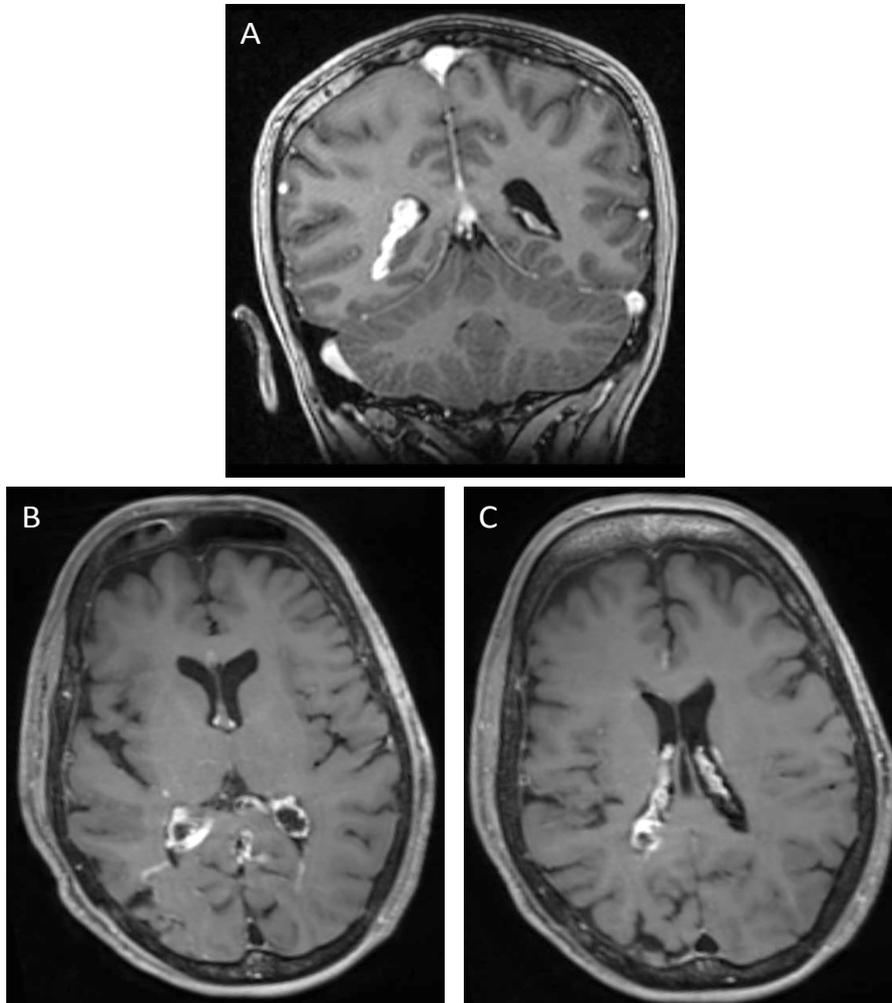


Figure 11 – IRM cérébrale en séquence T1 injectée en coupe coronale (A) et axiale (B et C). A : patiente p6, dilatation unilatérale du plexus choroïde droit. B et C : patiente p2, dilatation bilatérale prédominant à droite du plexus choroïde.

Deux patientes présentent des anomalies de la substance blanche : 2 hypersignaux T2-FLAIR (un frontal et un occipital), arrondis, infracentimétriques, controlatéraux aux anomalies précédemment décrites et de signification non spécifique (p6) et des hypersignaux T2 de localisation péri-ventriculaire évocateurs d'une leucoaraïose radiologique (p7).

Une dilatation des veines trans-médullaires et/ou péri-ventriculaires est retrouvée chez 4 patients (p1, p2, p7 et p9). Elle est unilatérale (figure 12 A, B et C) ou bilatérale (figure 12 D et E). Elle peut prendre un aspect peigné (figure 12 F et G).

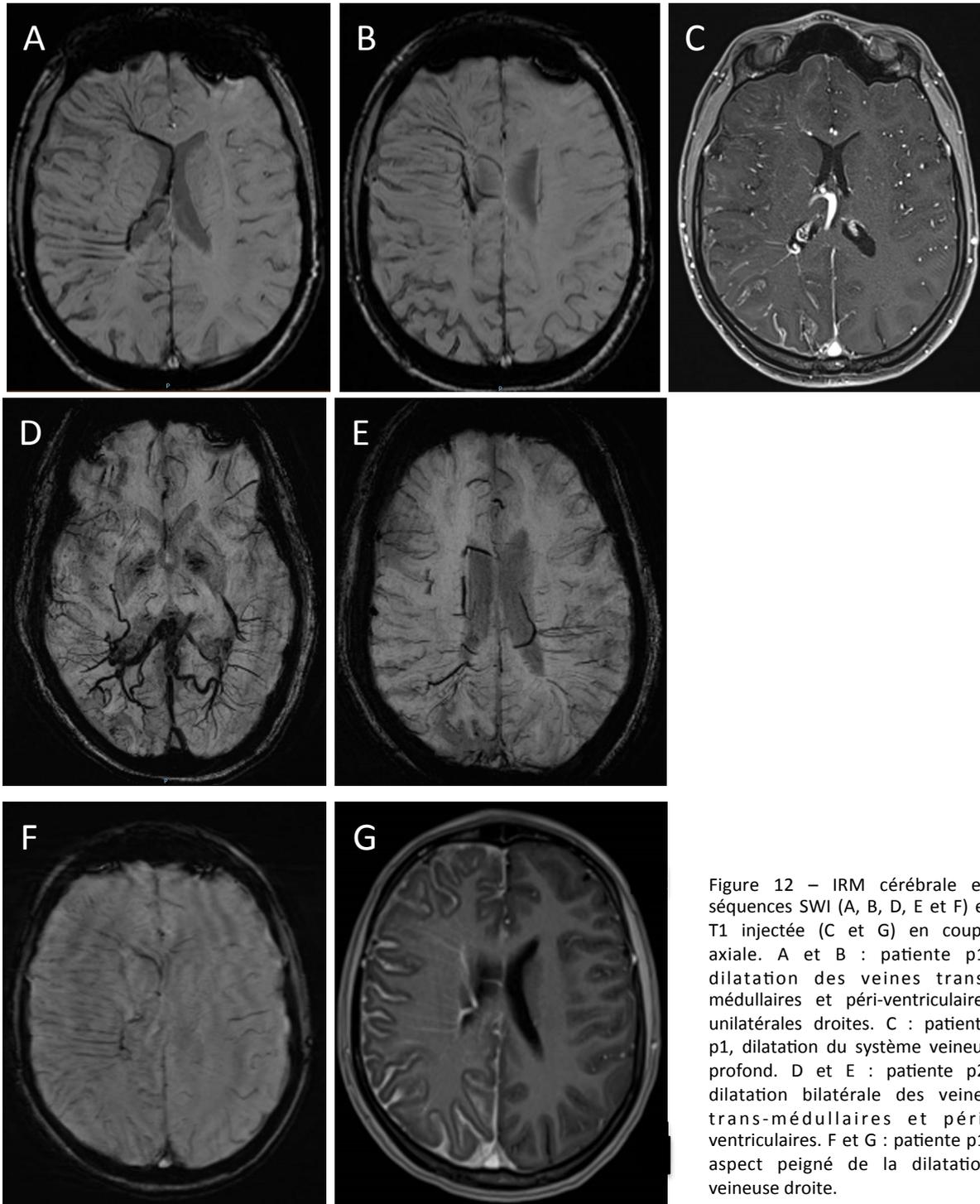


Figure 12 – IRM cérébrale en séquences SWI (A, B, D, E et F) et T1 injectée (C et G) en coupe axiale. A et B : patiente p1, dilatation des veines trans-médullaires et péri-ventriculaires unilatérales droites. C : patiente p1, dilatation du système veineux profond. D et E : patiente p2, dilatation bilatérale des veines trans-médullaires et péri-ventriculaires. F et G : patiente p1, aspect peigné de la dilatation veineuse droite.

Une atrophie hippocampique est présente chez 3 patients, homolatérale aux anomalies précédemment décrites pour chaque patient (p3, p8 et p9). Le patient p8 présente une nette perte de volume hippocampique associée à un hypersignal T2 et T2-FLAIR, dans le cadre d'une sclérose hippocampique (figure 13). Les patients p3 et p9 présentent uniquement une atrophie hippocampique modérée sans hypersignal associé (figure 14).

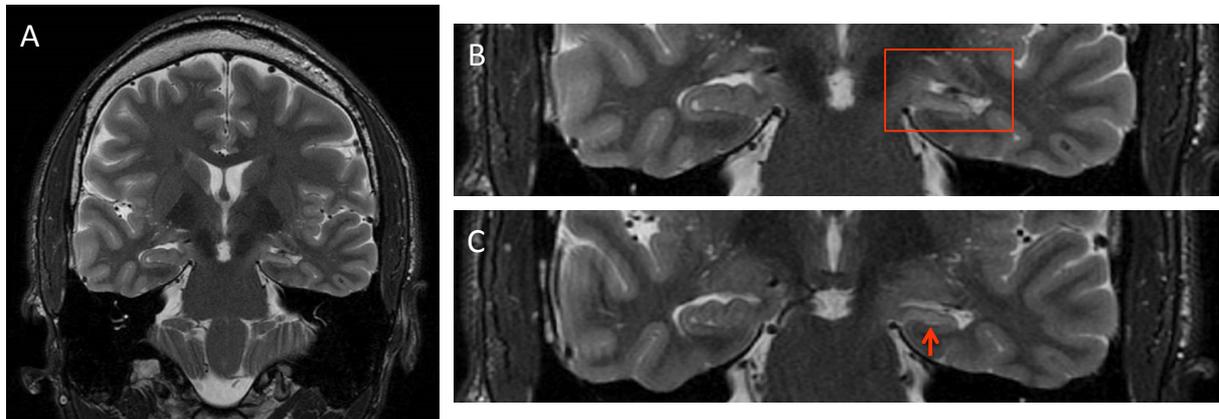


Figure 13 – Patient p8, IRM cérébrale en séquence T2 en coupe coronale passant par les hippocampes. Atrophie hippocampique gauche (B : cadre rouge) et hypersignal hippocampique associé (C : flèche rouge) dans le cadre d’une sclérose hippocampique homolatérale à l’angiome leptoméningé.

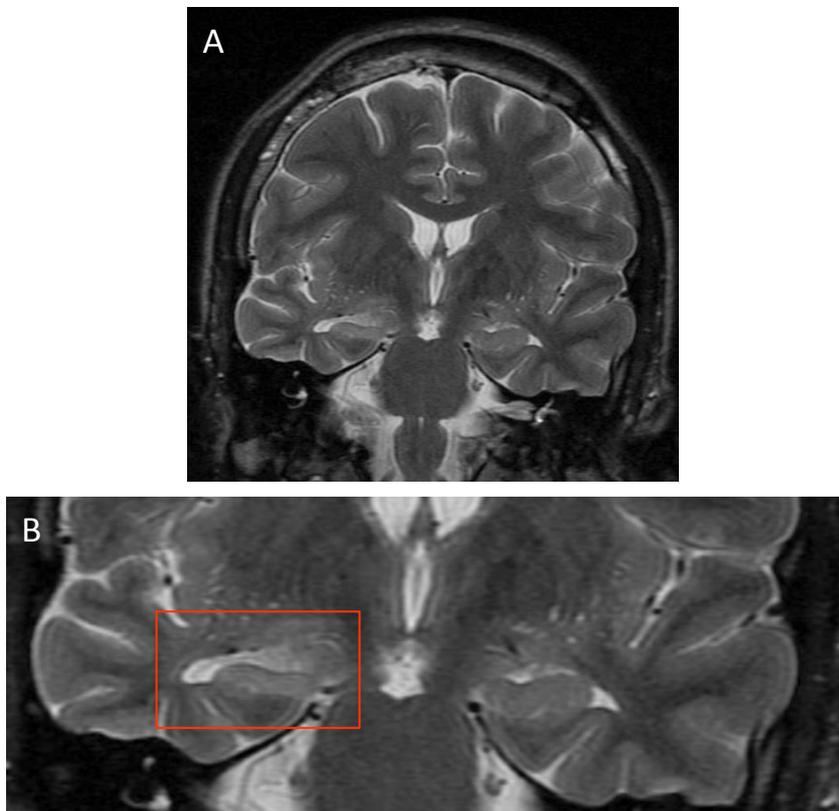


Figure 14 – Patient p9, IRM cérébrale en séquence T2 en coupe coronale passant par les hippocampes. Atrophie hippocampique droite (B : cadre rouge) homolatérale à l’angiome leptoméningé.

Une pneumatisation du sinus frontal est retrouvée chez 6 patients, homolatérale aux anomalies précédemment décrites pour chaque patient (p3, p5, p6, p7, p8 et p9) (figure 15).

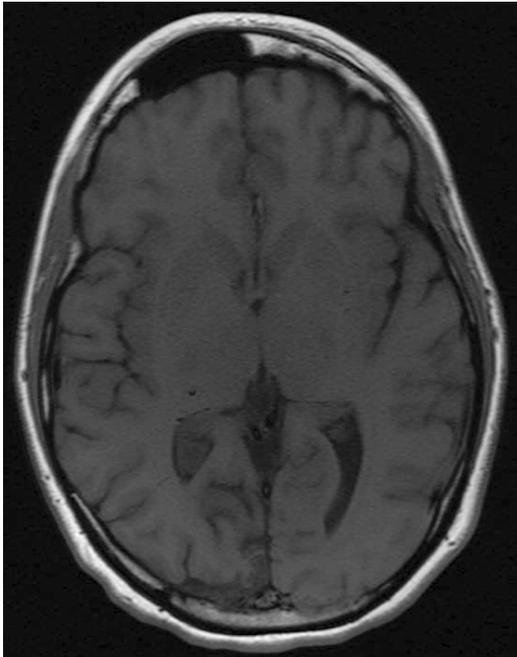


Figure 15 – Patiente p6, IRM cérébrale en séquence T1 non injectée en coupe axiale. Pneumatisation du sinus frontal droit, homolatéral à l'angiome leptoméningé.

Un réhaussement dural hémisphérique est observé chez 1 patiente, homolatérale aux anomalies précédemment décrites pour cette patiente (p7) (figure 16).

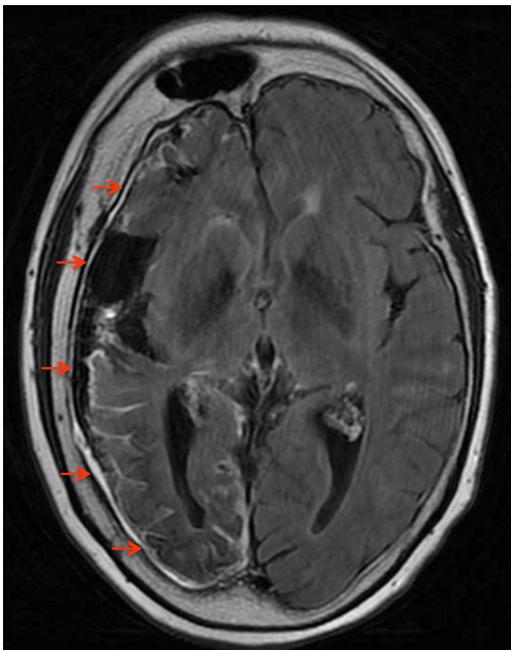


Figure 16 – Patiente p7, IRM cérébrale en séquence T1 injectée en coupe axiale. Prise de contraste hémisphérique de la dure-mère (flèches rouges), homolatérale à l'angiome leptoméningé.

Trois patients ont bénéficié d'une séquence TOF ne retrouvant alors pas d'anomalie de calibre artériel à la base du crâne (p1, p2 et p3).

Chez les 8 patients ayant bénéficié d'une IRM cérébrale injectée, il n'a pas été retrouvé d'anomalie veineuse de développement.

Sur les 9 patients ayant bénéficié d'une IRM cérébrale, 2 présentent des anomalies sous-tentorielles. On observe chez p2 une atrophie cérébelleuse bilatérale mais asymétrique, prédominant du côté opposé aux anomalies sus-tentorielles les plus étendues décrites précédemment, ainsi qu'une séquelle hémorragique protubérantielle unilatérale (figure 17 A et B). Cependant, la patiente ne présente pas de syndrome cérébelleux. Chez p7, on observe une atrophie cérébelleuse unilatérale controlatérale aux anomalies sus-tentorielles précédemment décrites (figure 17 C). Cette atrophie cérébelleuse gauche est concordante avec le syndrome cérébelleux cinétique du membre supérieur gauche présenté par la patiente depuis l'âge de 50 ans environ.

Aucun patient ne présente de prise de contraste leptoméningée sous-tentorielle.

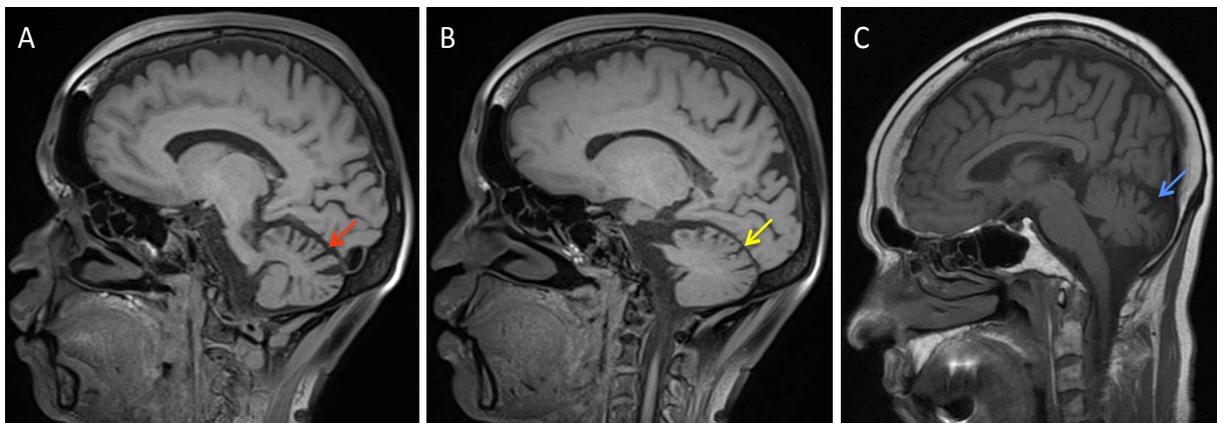


Figure 17 – IRM cérébrale en séquence T1 non injectée en coupe sagittale. A et B : patiente p2, atrophie cérébelleuse bilatérale prédominant à gauche (A : flèche rouge) par rapport à la droite (B : flèche jaune). C : patiente p7, atrophie cérébelleuse gauche controlatérale à l'angiome leptoméningé (flèche bleue).

e) *Evolution radiologique*

Des IRM cérébrales injectées réalisées à des temps différents étaient disponibles pour 7 patients (p1, p2, p3, p4, p6, p7 et p8).

Pour p1, deux IRM cérébrales étaient disponibles, réalisées à l'âge de 19 ans. La première a été réalisée au décours immédiat du premier état de mal et la deuxième 3 mois plus tard. Il n'y a pas d'évolutivité de l'angiome leptoméningé, des calcifications, de l'atrophie cérébrale, de la dilatation du plexus choroïde ni de la dilatation des veines de drainage profond entre ces deux examens. Cependant, les anomalies de signal cortical en diffusion, ADC et en T2-FLAIR décrites précédemment ont régressé sur la deuxième IRM (figure 10 C et D).

Pour p4, les IRM cérébrales injectées réalisées aux âges de 51 et 54 ans mettent en évidence une prise de contraste leptoméningée qui n'est par contre pas retrouvée sur celles réalisées aux âges de 65 et 69 ans. Le reste des anomalies est stable.

Pour p7, il n'y a pas d'évolutivité de l'angiome leptoméningé, des calcifications, de la dilatation du plexus choroïde, de la dilatation des veines de drainage profond ni de la leucopathie péri-ventriculaire entre les IRM cérébrales réalisées aux âges de 62 et 67 ans. Cependant, l'atrophie cérébrale bilatérale et l'atrophie cérébelleuse controlatérale à l'angiome leptoméningé se sont majorées entre les IRM réalisées aux âges de 62 ans (figure 18 A et C) et 67 ans (figure 18 B et D).

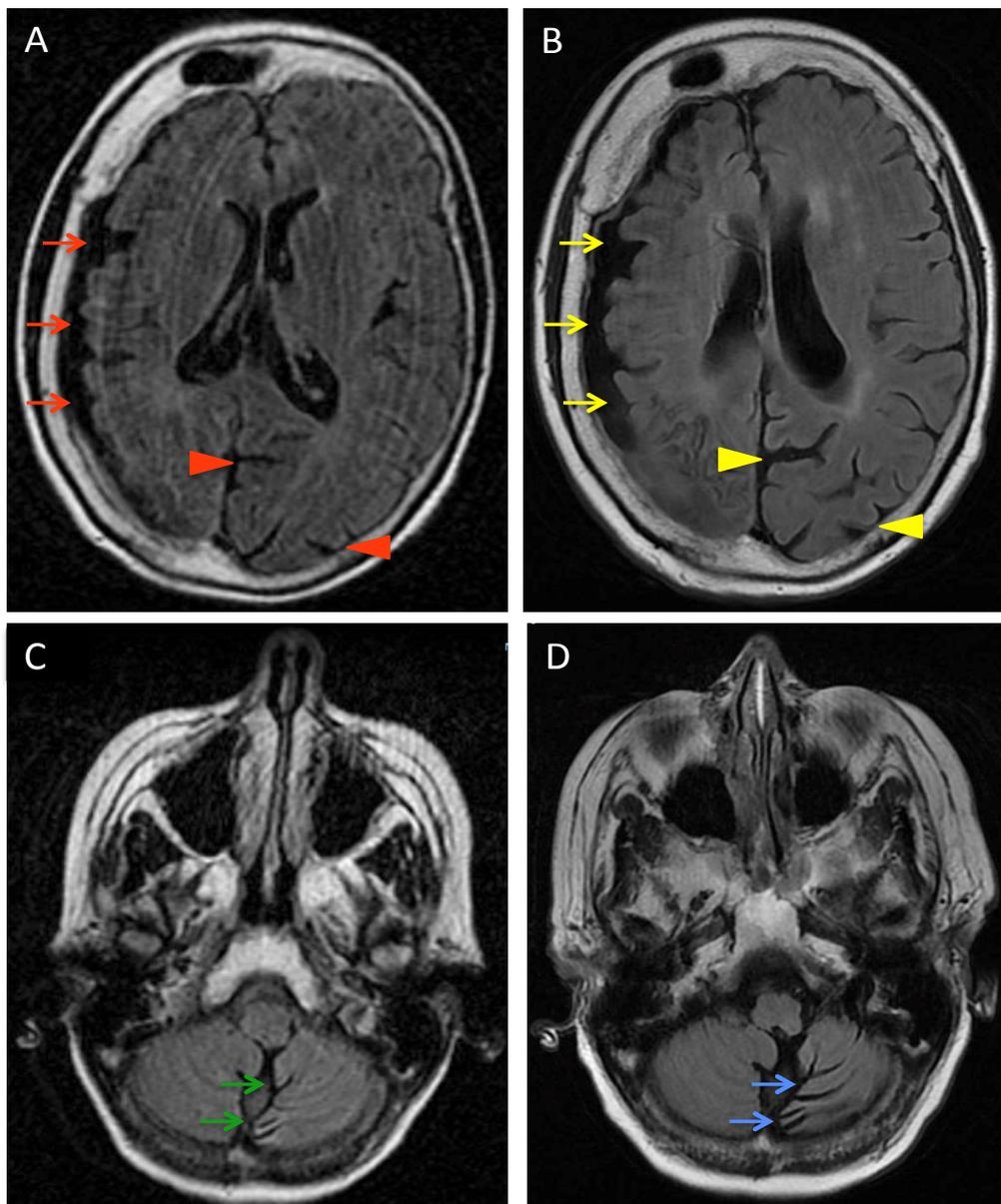


Figure 18 – Patiente p7, IRM cérébrale en séquence T2-FLAIR en coupe axiale, aux âges de 58 ans (A et C) et 67 ans (B et D). A et B : majoration de l'atrophie cérébrale droite entre la première (flèches rouges) et la deuxième (flèches jaunes) IRM et de l'atrophie cérébrale gauche entre la première (têtes de flèches rouges) et de la deuxième (têtes de flèches jaunes) IRM. C et D : majoration de l'atrophie cérébelleuse gauche, controlatérale à l'angiome leptoméningé, entre la première (flèches vertes) et la deuxième (flèches bleues) IRM.

Par ailleurs, on observe sur la séquence SWAN de la dernière IRM (réalisée à 67 ans) la présence de nombreux hyposignaux arrondis compatibles avec des microsaignements, lobaires dont certains sont corticaux, d'étendue hémisphérique et controlatéraux aux anomalies sus-tentorielles précédemment décrites pour cette patiente (figure 19 C, D et E). Ces hyposignaux ne sont pas visibles sur la première IRM (réalisée à 62 ans) mais la séquence de susceptibilité magnétique utilisée sur cette dernière est une séquence T2* écho de gradient, dont la sensibilité est réduite par rapport à la séquence SWAN (figure 19 A et B). Il est donc difficile de conclure formellement quant à l'évolutivité de ces lésions entre ces deux IRM. Cela est également souligné par la moins bonne visualisation des calcifications cérébrales et de la dilatation des veines trans-médullaires, péri-ventriculaires et profondes sur la première IRM. Dans ce contexte de microsaignements lobaires, on soulignera l'évolution clinique de la patiente vers une démence et la présence d'une atrophie non seulement homolatérale à l'angiome leptoméningé mais également fronto-pariéto-occipitale controlatérale à l'angiome, donc homolatérale aux microsaignements. Par ailleurs, il n'est pas mis en évidence d'hémorragie superficielle ni d'hémorragie intraparenchymateuse lobaire.

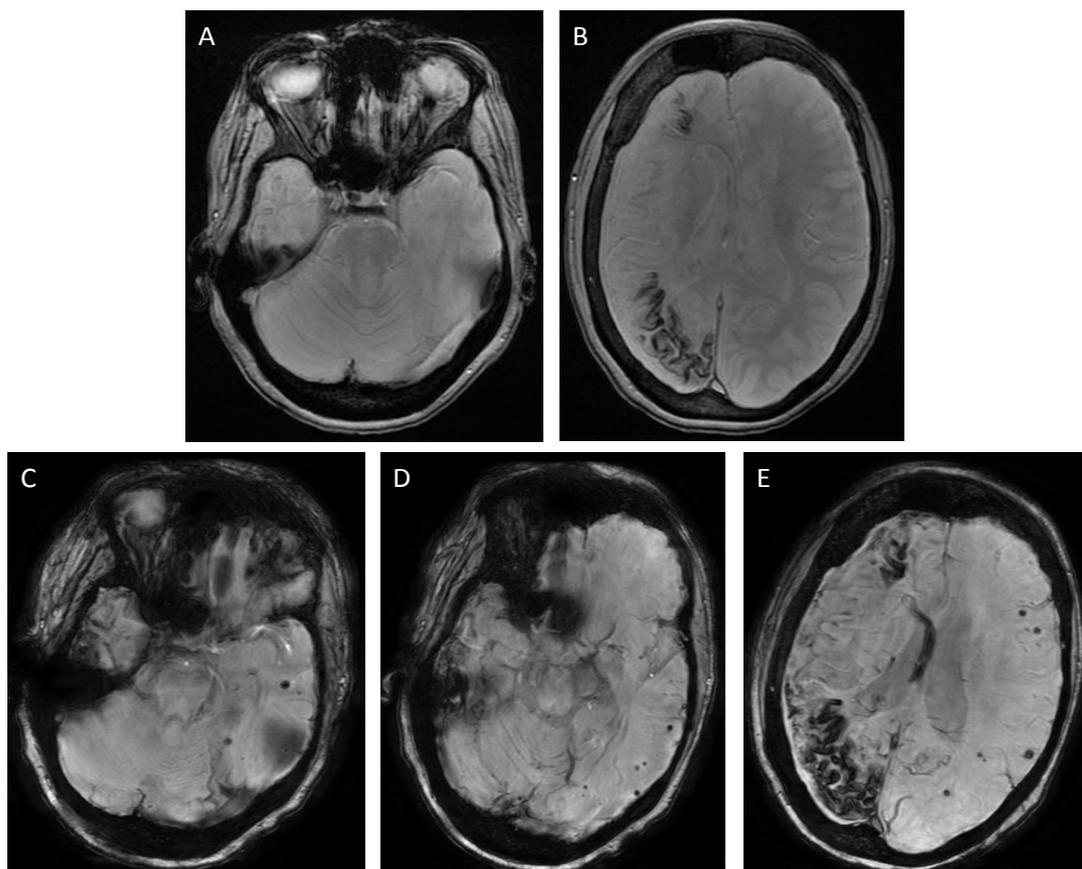


Figure 19 – Patiente p7, IRM cérébrale en séquence T2* écho de gradient (A et B) en coupe axiale réalisée à l'âge de 62 ans et en séquence SWAN (C, D et E) en coupe axiale réalisée à l'âge de 67 ans. A et B : absence de microsaignements visibles sur cette séquence. C, D et E : nombreux microsaignements lobaires notamment corticaux hémisphériques gauches, controlatéraux à l'angiome leptoméningé.

Pour p3 et p8, il n'y a pas d'évolutivité radiologique entre les IRM cérébrales réalisées respectivement aux âges de 56 et 65 ans et aux âges de 31 et 38 ans. L'aspect radiologique d'atrophie hippocampique isolée chez p3 et de sclérose hippocampique chez p8 retrouvés sur la deuxième IRM de chaque patient ne peut pas être comparé avec la première IRM de chacun du fait de l'absence de coupe coronale passant par les hippocampes sur celle-ci.

Enfin, il n'y a pas non plus d'évolutivité radiologique sur les IRM cérébrales réalisées chez p2 aux âges de 46 et 53 ans et chez p6 sur les IRM cérébrales réalisées aux âges de 23 et 26 ans.

3. Données électroencéphalographiques

Au moins un EEG standard ou de sieste a été enregistré chez 7 patients : 3 enregistrements pour p2, 6 pour p3, 4 pour p4, 1 pour p6, 22 pour p7, 3 pour p8 et 1 pour p9. Un total de 40 EEG a donc été analysé. Le patient p3 a de plus bénéficié d'un enregistrement EEG-vidéo continu dans le cadre du bilan pré-chirurgical de son épilepsie partielle temporale pharmacorésistante avec sclérose hippocampique radiologique.

Dans la suite de ce manuscrit, pour la patiente p2 (avec un angiome leptoméningé bilatéral mais prédominant à droite), le 'côté homolatéral aux anomalies' est le côté droit où prédomine l'angiome et le 'côté controlatéral aux anomalies' est le côté gauche.

a) Activité de fond, épreuves de stimulation et sommeil

Sur l'ensemble des tracés, on observe une asymétrie de l'amplitude de l'activité de fond dans les régions postérieures (tableau 9) (figure 20). Pour les 40 tracés analysés, le rapport entre l'amplitude du côté homolatéral aux anomalies et celle du côté controlatéral est en moyenne de 0,62 (extrêmes : 0,28 – 0,96).

On observe également plus rarement et de façon moins franche une asymétrie de la fréquence de l'activité de fond. Pour les 40 tracés analysés, le rapport entre la fréquence du côté homolatéral aux anomalies et celle du côté controlatéral est en moyenne de 0,91 (extrêmes : 0,44 – 1).

Patient	Nombre d'EEG analysés	Âge moyen lors de l'EEG, années (extrêmes)	Amplitude (µV)		Fréquence (Hz)		Réactivité	HPN (si réalisée)	SLI (si réalisée)	Sommeil (si enregistré)	
			Moyenne côté homolatéral aux anomalies (extrêmes)	Moyenne côté contralatéral aux anomalies (extrêmes)	Moyenne côté homolatéral aux anomalies (extrêmes)	Moyenne côté contralatéral aux anomalies (extrêmes)					
p1											
p2	3	45 (45 - 46)	27 (19 - 30)	41 (31 - 58)	0,63 (0,52 - 0,76)	6,3 (4 - 9)	9,3 (9 - 10)	0,67 (0,44 - 0,90)	Pas d'anomalie supplémentaire	Pas d'anomalie supplémentaire	
p3	6	62 (56 - 68)	25 (14 - 39)	39 (23 - 56)	0,59 (0,38 - 0,70)	11,1 (8 - 12)	11,3 (9 - 12)	0,98 (0,89 - 1)	Ralentit le tracé de façon diffuse Entraîne deux crises	Pas d'anomalie supplémentaire	Abondance asymétrique des fuseaux Asymétrie d'amplitude des fuseaux aux dépens du côté droit
p4	4	69 (64 - 73)	44 (28 - 53)	50 (35 - 67)	0,88 (0,80 - 0,96)	10,5 (10 - 11)	10,5 (10 - 11)	1	Pas d'anomalie supplémentaire	Pas d'anomalie supplémentaire	Amplitude et abondance des fuseaux et des complexes K symétriques Pas de modification des grapho-éléments paroxystiques intercritiques
p5											
p6	1	23	44	73	0,60	11	11	1	Pas d'anomalie	Pas d'anomalie	Amplitude et abondance des pointes vertex, des fuseaux et des complexes K symétriques
p7	22	65 (58 - 69)	37 (23 - 57)	67 (41 - 104)	0,57 (0,28 - 0,93)	5,8 (4 - 8)	6,4 (5 - 9)	0,91 (0,67 - 1)	Pas d'anomalie supplémentaire	Pas d'anomalie supplémentaire	Amplitude et abondance des pointes vertex, des fuseaux et des complexes K symétriques Majoration des paroxysmes intercritiques temporaux gauches qui sont plus fréquents, plus amples et plus aigus Crises enregistrées uniquement pendant le sommeil
p8	3	35 (30 - 38)	29 (26 - 32)	44 (35 - 60)	0,70 (0,48 - 0,86)	7 (6 - 8)	8 (7 - 9)	0,87 (0,86 - 0,89)	Pas d'anomalie supplémentaire	Pas d'anomalie supplémentaire	
p9	1	29	39	90	0,43	9	9	1	Pas d'anomalie	Pas d'anomalie	
p10											

Tableau 9 - Résultats des EEG, 1^{ère} partie. Pour p2, le 'côté homolatéral aux anomalies' est le côté droit où prédomine l'angiome et le côté 'contralatéral aux anomalies' est le côté gauche. D = droite, G = gauche, HPN = hyperpnée, Hz = hertz, SLI = stimulation lumineuse intermittente, µV = microvolts

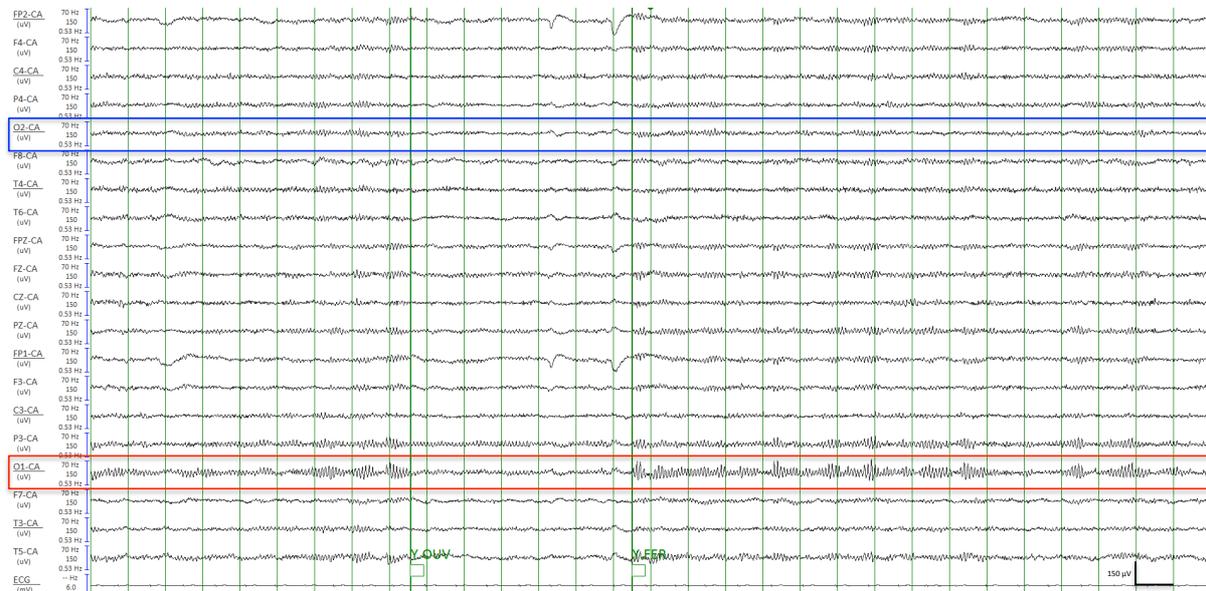


Figure 20 – EEG 21 électrodes, montage référentiel moyenne. Patiente p6, asymétrie d’amplitude de l’activité de fond entre la droite (cadre bleu) et la gauche (cadre rouge). Activité de fond réactive à l’ouverture-fermeture des yeux.

L’activité de fond est réactive de façon symétrique à l’ouverture-fermeture des yeux chez 6 des 7 patients (p2, p3, p4, p6, p8 et p9) (figure 20). Chez la patiente p7, la réactivité à l’ouverture-fermeture des yeux et aux stimulations auditives et/ou sensibles est variable (absente ou présente) en fonction des tracés et de leurs conditions cliniques d’enregistrement.

L’hyperpnée, lorsqu’elle a été réalisée, n’entraîne pas d’anomalie intercritique supplémentaire (par rapport à celles décrites plus loin dans ce manuscrit) sauf chez le patient p3 où sur 2 enregistrements, elle ralentit le tracé de façon diffuse et symétrique. Par ailleurs, pour ce même patient, 2 crises (détaillées plus loin) ont été enregistrées en fin d’hyperpnée.

La stimulation lumineuse intermittente, lorsqu’elle a été réalisée, n’entraîne pas l’apparition d’anomalie photoparoxystique. Il n’a pas non plus été mis en évidence de photo-entraînement. Des époques de sommeil ont été obtenues chez 4 patients (p3, p4, p6 et p8). Il a été mis en évidence une asymétrie d’amplitude des fuseaux de sommeil aux dépens du côté homolatéral aux anomalies radiologiques chez un patient (p3). Le sommeil majore la fréquence et l’amplitude des grapho-éléments intercritiques chez un patient (p8). Enfin, les quatre crises enregistrées chez p8 pendant l’EEG-vidéo continu se sont produites pendant le sommeil.

b) Grapho-éléments intercritiques et crises

Les EEG de 2 patients ne contenaient ni grapho-élément intercritique ni crise (p6 et p9). En dehors de l’asymétrie d’amplitude et/ou de fréquence de l’activité de fond évoquée précédemment, ces EEG étaient normaux.

Pour 5 patients, on observe des anomalies intercritiques homolatérales et également controlatérales aux anomalies (p2, p3, p4, p7 et p8) et des crises ont été enregistrées chez 2 d'entre eux (p3 et p8) (tableau 10).

Patient	Anomalies intercritiques (si observées)		Crises (si enregistrées)
	Homolatérales aux anomalies radiologiques	Controlatérales aux anomalies radiologiques	
p1			
p2	OL delta, peu amples, rares, en courtes bouffées, fronto-temporales droites	OL delta, amples, fréquentes, en courtes bouffées, fronto-temporales gauches	
p3	OL thêta ou delta, peu amples, rares, isolées ou en courtes bouffées, temporales ou temporo-occipitales droites	OL thêta ou delta, peu amples, rares, isolées ou en courtes bouffées, temporales gauches	3 crises partielles à point de départ temporo-occipital droit
p4	OL delta, peu amples, rares, isolées ou en courtes bouffées, fronto-temporales droites Pointes, rares, isolées ou mêlées avec de courtes bouffées d'OL, pariéto-occipitales droites	OL thêta ou delta, peu amples, rares, isolées ou en courtes bouffées, temporo-occipitales gauches	
p5			
p6			
p7	OL delta, +/- amples, de rares à très abondantes en fonction des tracés, hémisphériques droites ou fronto-temporales droites en fonction des tracés	OL delta, +/- amples, de rares à très abondantes en fonction des tracés, hémisphériques gauches ou fronto-temporales gauches en fonction des tracés	
p8	Pointes, pointes lentes et pointes ondes, abondantes, isolées ou en courtes bouffées, temporales antérieures gauches	OL delta, peu amples, rares, en courtes bouffées, fronto-temporales droites	4 crises partielles à point de départ temporal antérieur gauche
p9			
p10			

Tableau 10 - Résultats des EEG, 2^{ème} partie. OL = ondes lentes.

Sur les EEG de p2, on met en évidence de courtes bouffées d'ondes lentes delta dans les régions fronto-temporales bilatérales, parfois plus étendues sur l'hémisphère droit, survenant le plus souvent de façon synchrone. Ces anomalies sont plus fréquentes à gauche qu'à droite, alors que l'angiome leptoméningé prédomine à droite (figure 21).

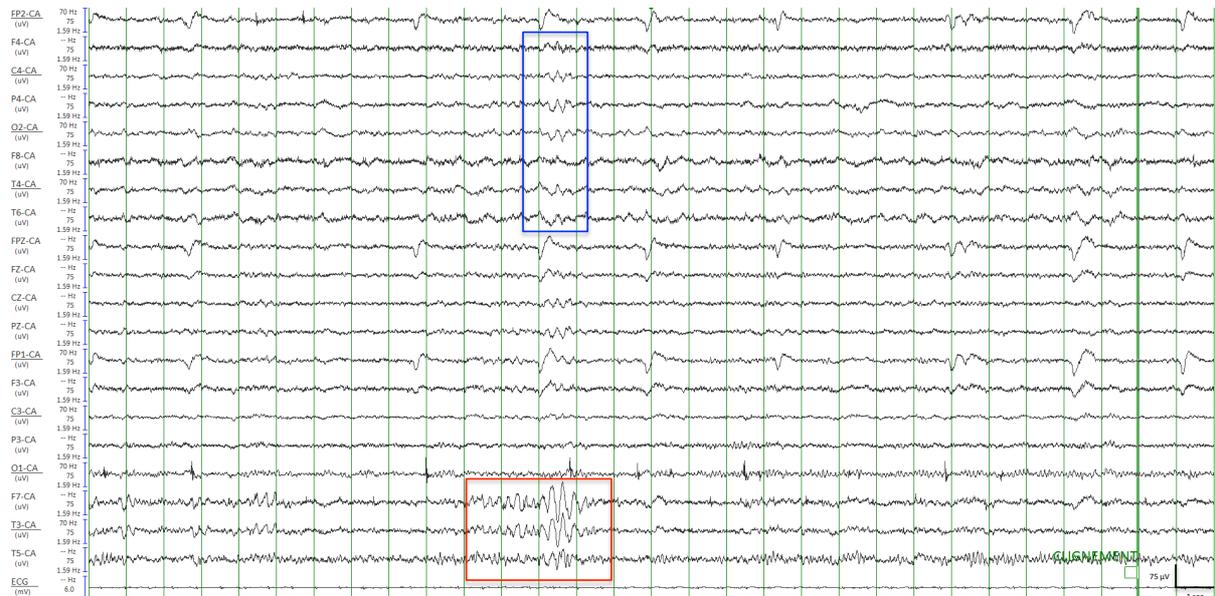


Figure 21 – EEG 21 électrodes, montage référentiel moyenne. Patiente p2, courte bouffée d’ondes lentes hémisphériques droites (cadre bleu) et fronto-temporales gauches (cadre rouge).

Les EEG de p3 montrent des ondes lentes thêta-delta, isolées ou en courtes bouffées, peu amples et rares, se projetant sur la région temporale ou temporo-occipitale droite (homolatérale aux anomalies radiologiques) mais également temporale gauche (controlatérale aux anomalies radiologiques). Par ailleurs, 3 crises ont été enregistrées chez p3, dont 2 en fin d’hyperpnée (figures 22 et 23). Ces crises sont stéréotypées sur le plan électrique, caractérisées initialement par des ondes lentes delta, peu amples, irrégulières, temporales postérieures et occipitales droites (T6 et O2) qui vont ensuite s’accélérer pour laisser place à des ondes thêta aiguës rythmiques de même projection. Ce rythme thêta va ensuite diffuser et passer en controlatéral (O1) puis s’arrête brutalement. Il n’y a pas d’anomalie électrique post-critique. Pour la sémiologie critique, la vidéo de cet enregistrement n’était pas disponible.

Les EEG de p4 montrent des anomalies intercritiques bilatérales : (i) d’une part, des ondes lentes delta, isolées ou en courtes bouffées, rares, peu amples, de projection fronto-temporale droite (homolatérale à l’angiome leptoméningé) mais également temporo-occipitale gauche (controlatérales à l’angiome leptoméningé) ; (ii) d’autre part, sur certains tracés, des pointes, rares, isolées ou mêlées à des bouffées d’ondes lentes, de projection pariéto-occipitale droite (P4 et O2 et a minima C4, homolatérales à l’angiome leptoméningé) (figure 24). Elles ne s’organisent jamais en séquence rythmique sur ces tracés.

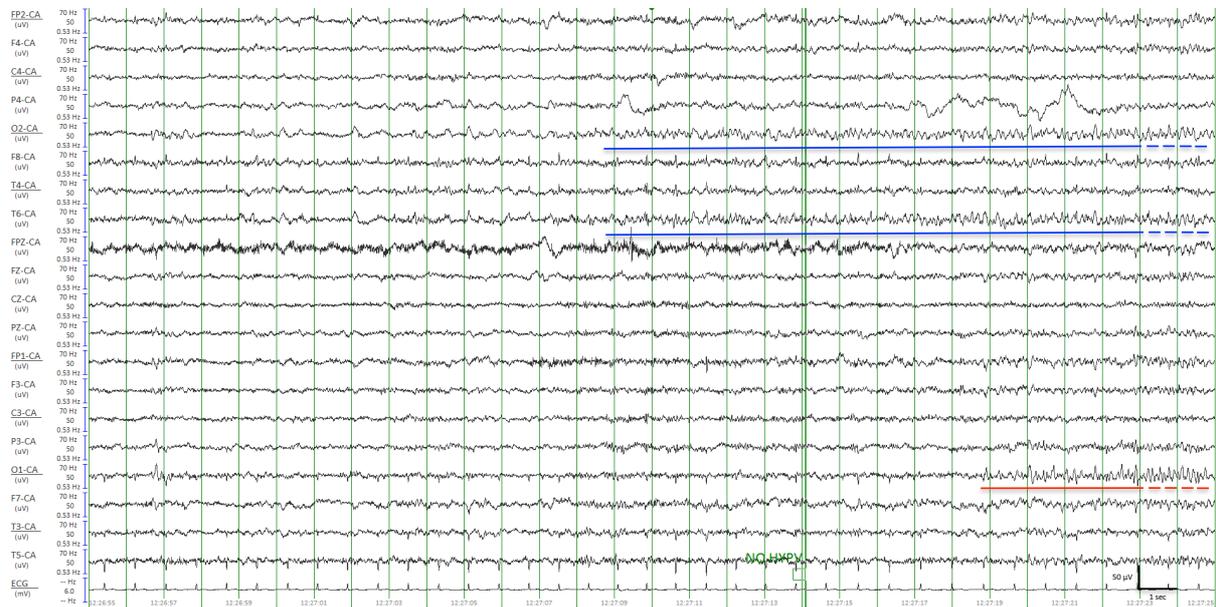


Figure 22 – EEG 21 électrodes, montage référentiel moyenne. Patient p3, crise partielle à point de départ temporo-occipital droite (soulignée en bleu) diffusant en occipital gauche (soulignée en rouge). 1^{ère} partie.

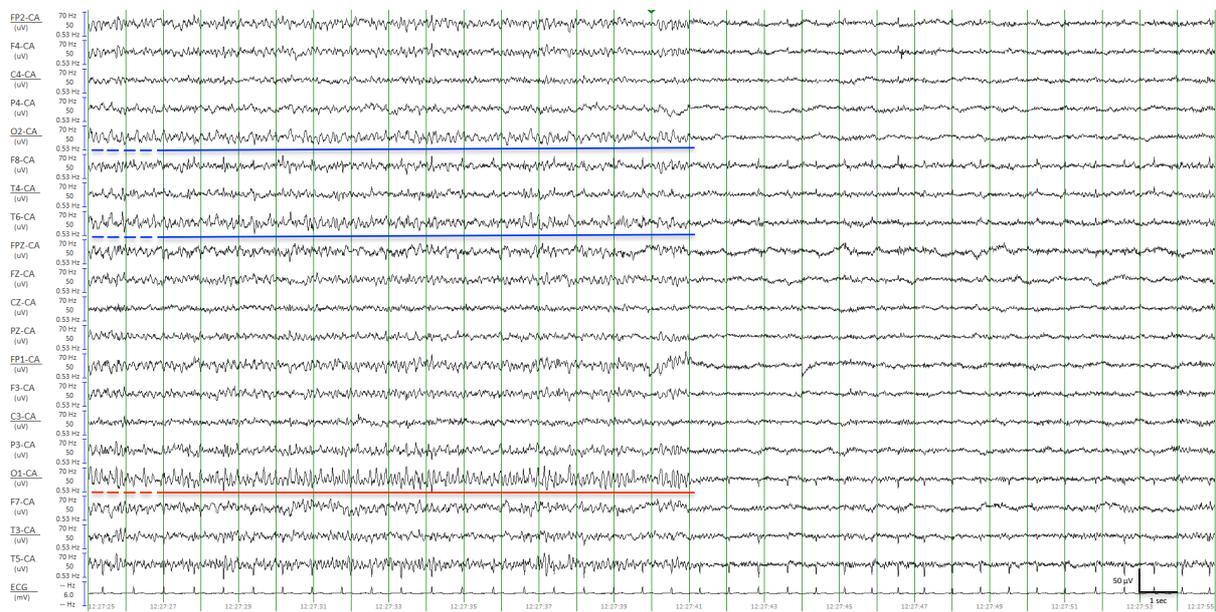


Figure 23 – EEG 21 électrodes, montage référentiel moyenne. Patient p3, crise partielle à point de départ temporo-occipital droite (soulignée en bleu) diffusant en occipital gauche (soulignée en rouge). 2^{ème} partie.

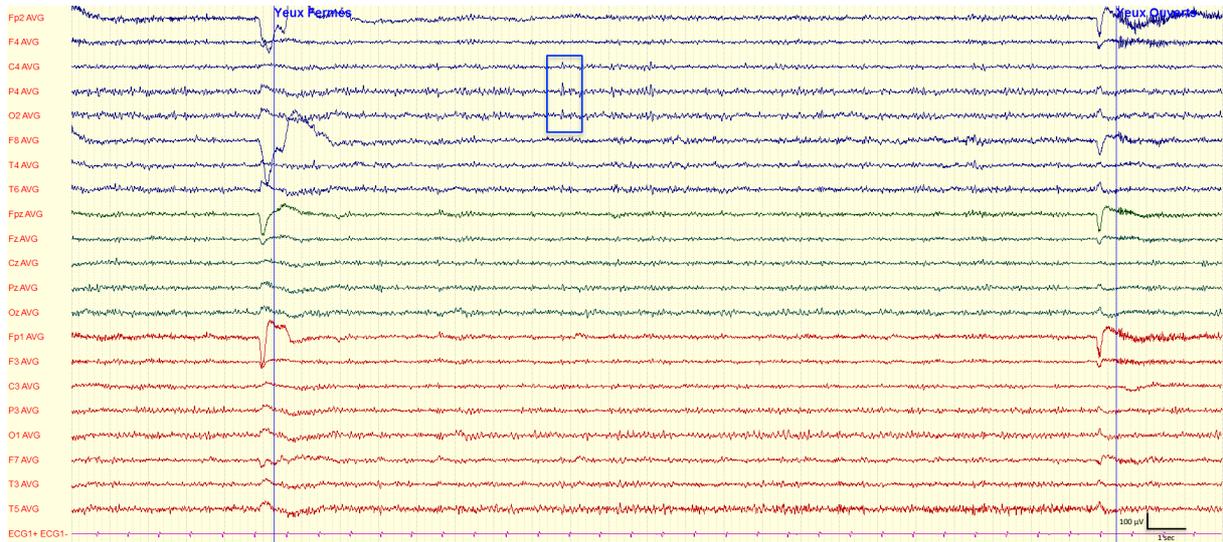


Figure 24 – EEG 21 électrodes, montage référentiel moyenne. Patiente p4, pointes à maximum d’amplitude pariétal droit.

On met en évidence sur les EEG de la patiente p7, outre une franche asymétrie d’amplitude aux dépens de la droite (on rappellera que cette patiente présente un angiome leptoméningé et une atrophie majeure hémisphériques droits), des tracés très variés en fonction des situations cliniques.

Certains tracés ont par exemple été obtenus à la phase aiguë d’épisodes pseudo-AVC, la patiente présentant alors une aggravation brutale de son déficit hémicorporel gauche, sans mouvement anormal. L’EEG retrouve alors des ondes lentes isolées ou en courtes bouffées, polymorphes et non spécifiques, de fréquence thêta ou delta, diffuses, plus amples et plus fréquentes à gauche qu’à droite, sans grapho-élément paroxystique associé (figure 25).

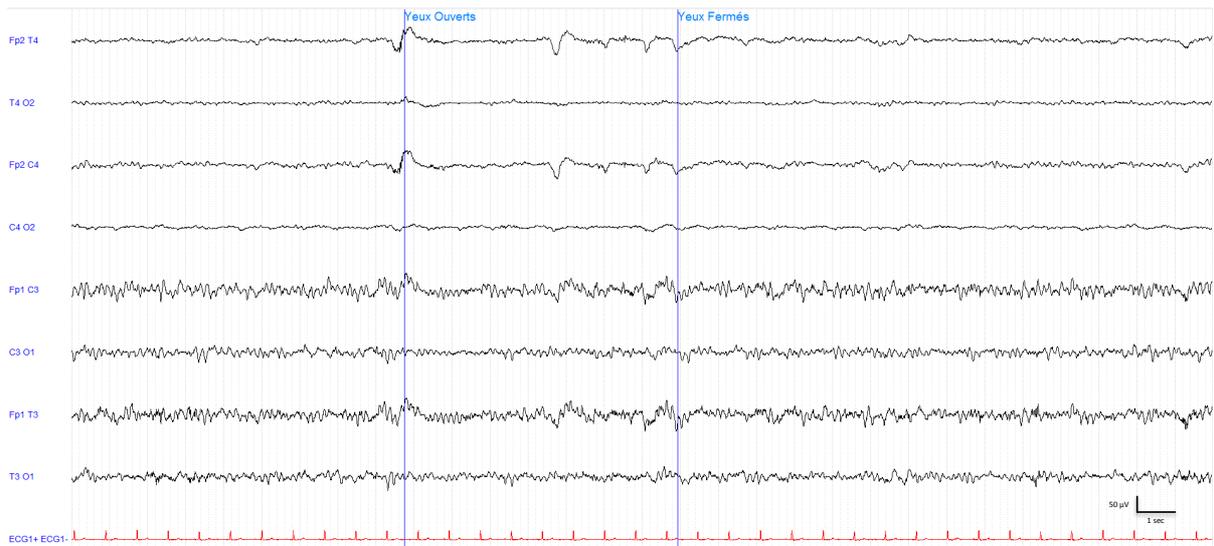


Figure 25 – EEG 8 électrodes, montage longitudinal. Patiente p7, EEG enregistré dans les heures suivant l’aggravation brutale de l’hémiplégie gauche. Asymétrie d’amplitude majeure entre les deux hémisphères et ondes lentes thêta-delta essentiellement hémisphériques gauches et plus amples dans les régions antérieures et une faible réactivité de l’activité de fond à l’ouverture-fermeture des yeux

D'autres tracés ont été recueillis dans les heures suivant une crise généralisée tonico-clonique avec trouble de vigilance et hémiparésie gauche post-critiques et le plus souvent dans un contexte d'hyponatrémie (chronique et liée à la prise de carbamazépine au long cours). L'EEG retrouve alors un tracé ralenti et mal spatialisé où s'inscrivent des ondes lentes di- et parfois triphasiques, de morphologie aiguë et mêlée également avec des pointes, d'amplitude maximale dans les régions antérieures (surtout gauche), peu voire pas réactives aux stimulations et s'organisant par moments en courtes séquences rythmiques mais sans organisation critique. Ces tracés semblent ainsi mêler à la fois des anomalies post-critiques et des anomalies liées une encéphalopathie associée (figure 26).

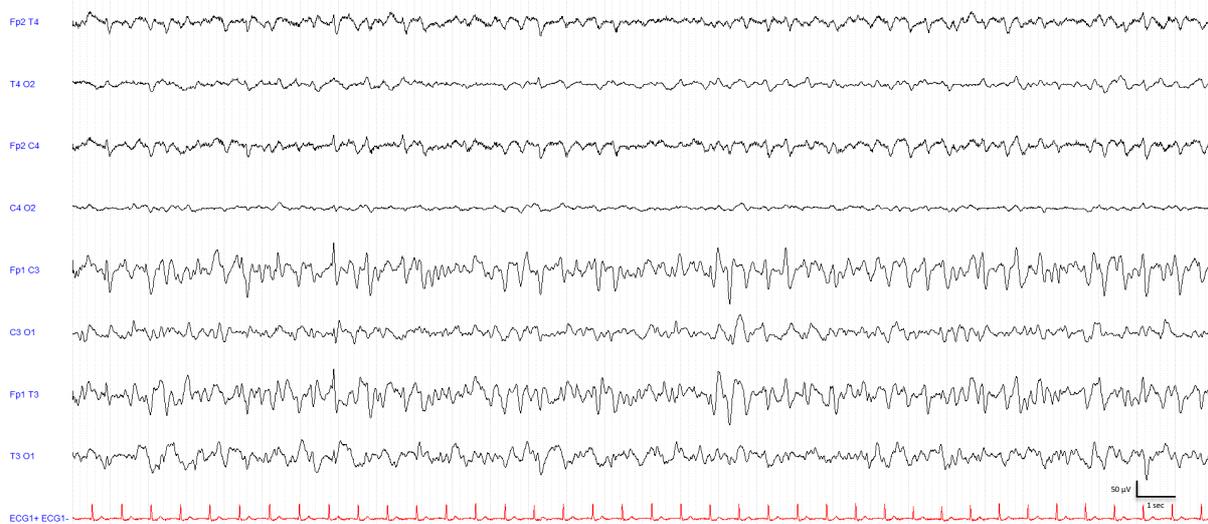


Figure 26 – EEG 8 électrodes, montage longitudinal. Patiente p7, EEG enregistré dans les heures suivant une crise généralisée tonico-clonique avec hémiparésie gauche et troubles de vigilance post-critiques + hyponatrémie à 120 mmol/l. Patiente alors traitée, entre autres, par carbamazépine 400 mg le matin et 600 mg le soir, dosage biologique de la carbamazépine dans les normes (8,2 mg/l) . Asymétrie d'amplitude majeure entre les deux hémisphères et ondes lentes pour certaines triphasiques et aiguës mêlées à des pointes diphasiques amples, essentiellement hémisphériques gauches, prédominant dans les régions antérieures, s'organisant par moment en courtes séquences rythmiques

Enfin, certains tracés ont été enregistrés dans un contexte d'aggravation clinique générale avec majoration des difficultés d'autonomie, ralentissement psycho-moteur et vomissements. Les EEG retrouvent alors une fois de plus des anomalies évocatrices d'une encéphalopathie métabolique avec, sur une activité de fond ralentie, des ondes lentes parfois de morphologie triphasique, aiguës et mêlées avec des pointes, prédominant dans les régions antérieures et toujours plus amples à gauche (figure 27).

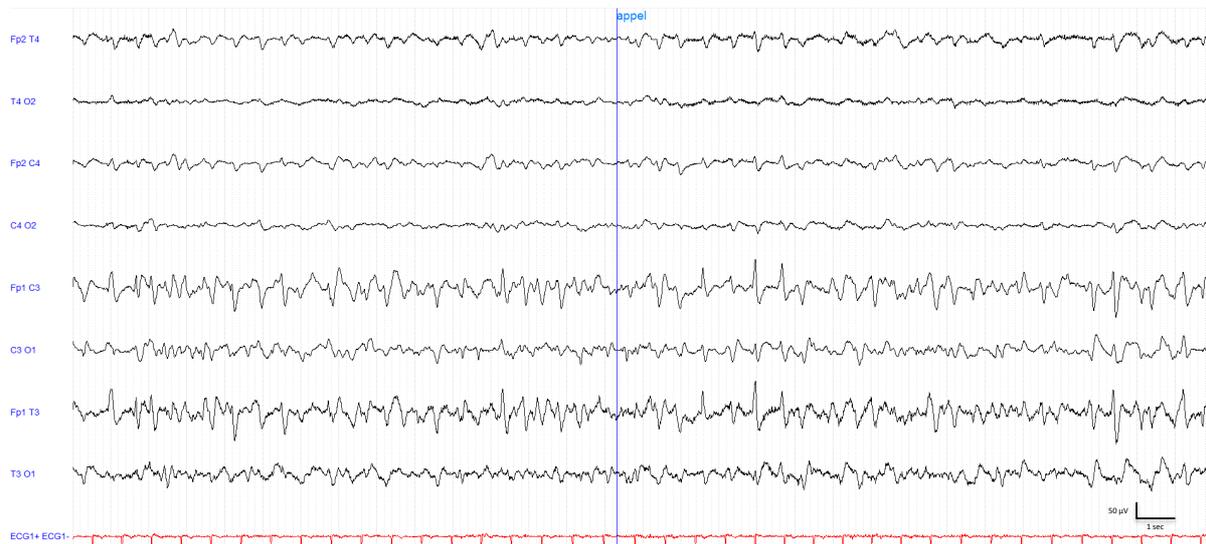


Figure 27 – EEG 8 électrodes, montage longitudinal. Patiente p7, EEG enregistré dans un contexte de perte d'autonomie, ralentissement psychomoteur et vomissements. Patiente alors traitée entre autres par valproate 1000 mg matin et soir et carbamazépine 400 mg et 600 mg le soir. Natrémie à 133 mmol/l, dosage de carbamazépine au dessus de la zone thérapeutique (11,4 mg/l), dosage de valproate (75 mg/l) et amoniémie (30 µmol/l) dans les normes. Asymétrie majeure d'amplitude entre les deux hémisphères, abondantes pointes et ondes lentes triphasiques à prédominance hémisphériques gauches et antérieures pouvant s'accélérer sur de courtes séquences et non réactives aux stimulations (ici appel)

Enfin, les enregistrements du patient p8 (ayant une sclérose hippocampique gauche) retrouvent : (i) d'une part, d'abondantes pointes, pointes lentes et pointes ondes intercritiques, isolées ou en courtes bouffées, temporales antérieures gauches (F7, T3, FT9 et T9) mais également frontales (Fp1 et F3) homolatérales à l'angiome leptoméningé et (ii) d'autre part, des ondes lentes delta peu amples, en courtes et rares bouffées fronto-temporales droites (controlatérales à l'angiome leptoméningé) (figure 28).

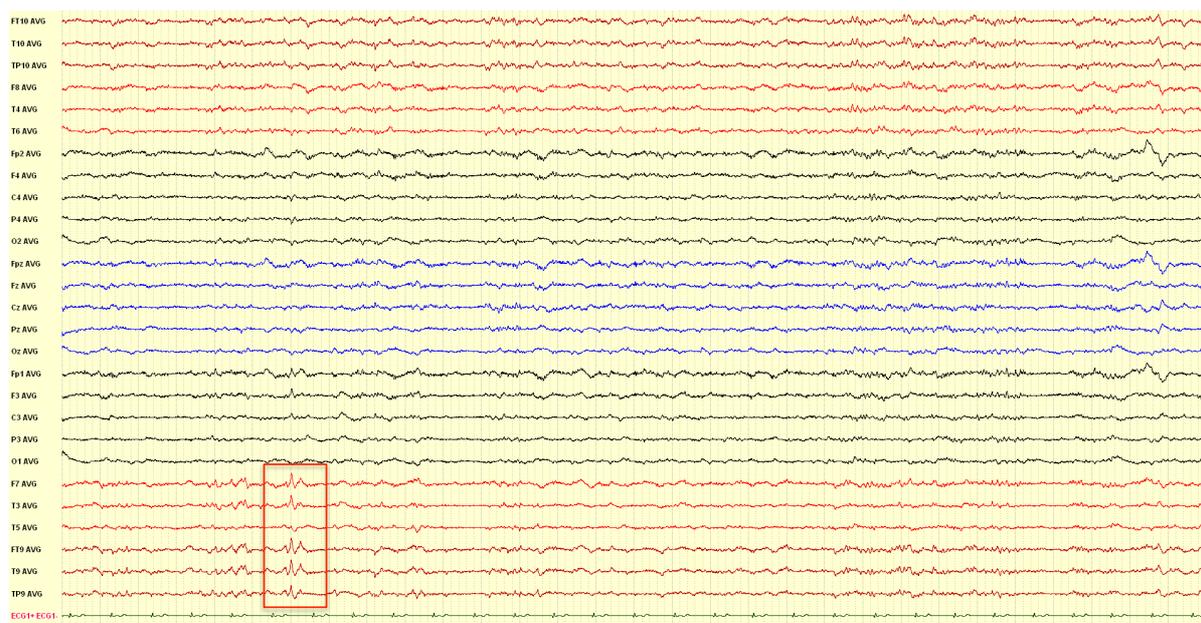


Figure 28 – EEG-video continu à 27 électrodes, montage référentiel moyenne. Patient p8, pointes intercritiques temporales antérieures gauches (cadre rouge)

De plus, lors de l'EEG-vidéo continu, p8 a présenté 4 crises partielles complexes à point de départ temporal antérieur gauche. Ces crises se produisent pendant le sommeil, ne sont pas précédées d'une aura et le patient n'en garde aucun souvenir. Alors que le patient est en train de dormir, il s'arrête de ronfler et de façon variable en fonction des crises il présente : un éveil, un mâchonnement, une contraction faciale et une dystonie du membre supérieur droit. Il est interrogé une fois en post-critique et présente alors un manque du mot. Sur le plan électrique, ces crises sont stéréotypées et se traduisent par l'apparition d'un rythme thêta aigu temporal antérieur gauche. On observe également une tachycardie sur la dérivation ECG. Les artéfacts rendent ensuite difficile l'interprétation EEG mais on distingue tout de même une activité lente rythmique temporale antérieure gauche. Après le relâchement musculaire, l'activité EEG critique est maximale toujours en regard de la région temporale antérieure gauche pour une durée totale de la crise située autour d'une minute. L'activité post critique est constituée par un foyer d'ondes lentes delta amples essentiellement fronto-temporales gauches (figures 29, 30 et 31).

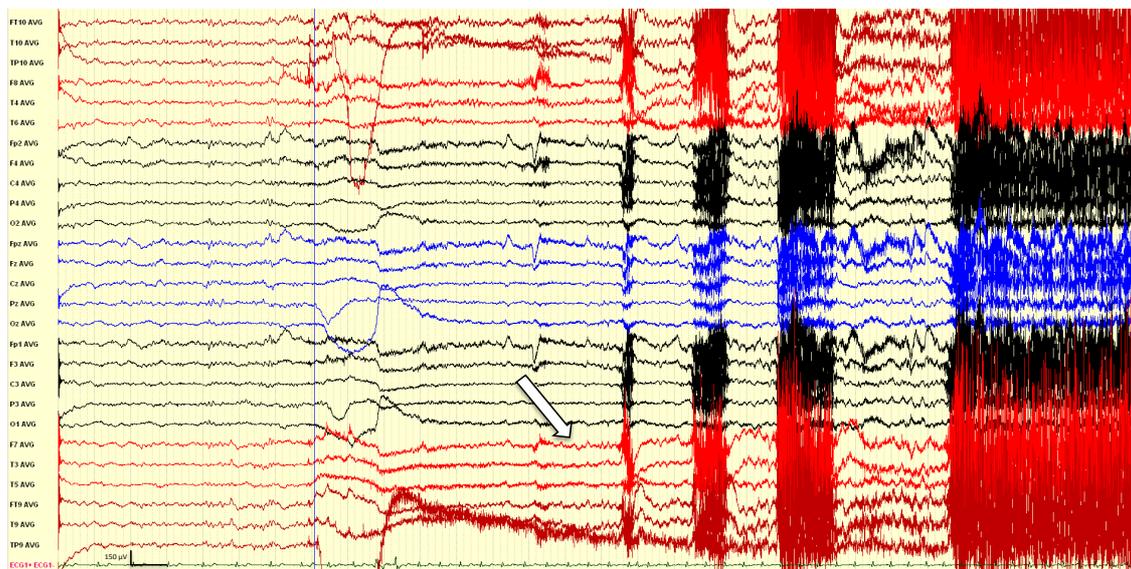


Figure 29 – EEG-vidéo continu à 27 électrodes, montage référentiel moyenne. Patient p8, début (flèche blanche) d'une crise partielle à point de départ temporel antérieur gauche

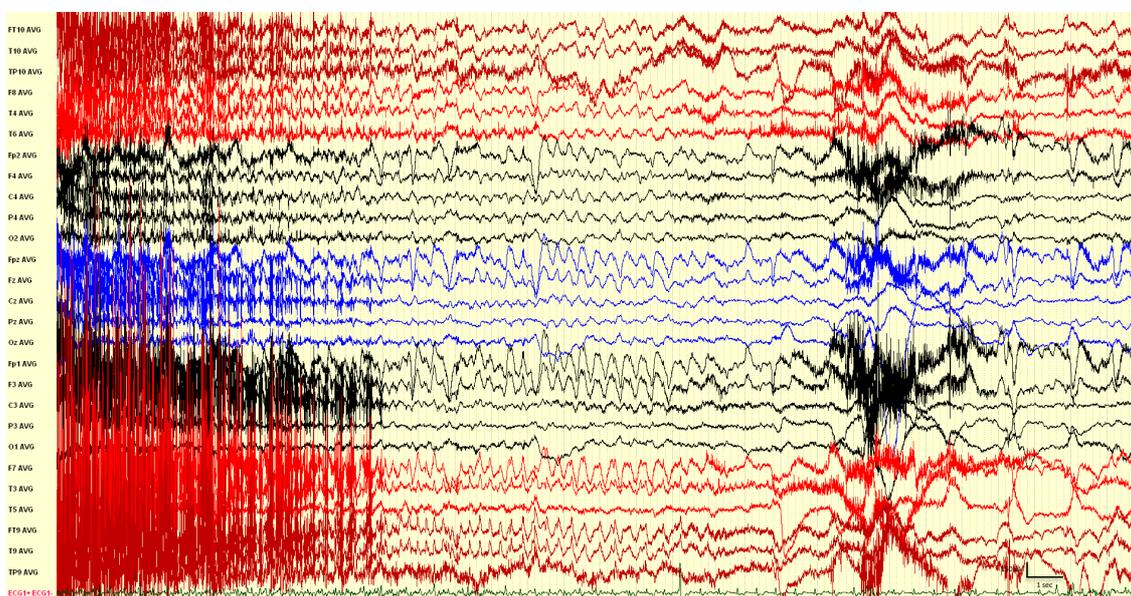


Figure 30 – EEG-vidéo continu à 27 électrodes, montage référentiel moyenne. Patient p8, fin d'une crise partielle à point de départ temporel antérieur gauche

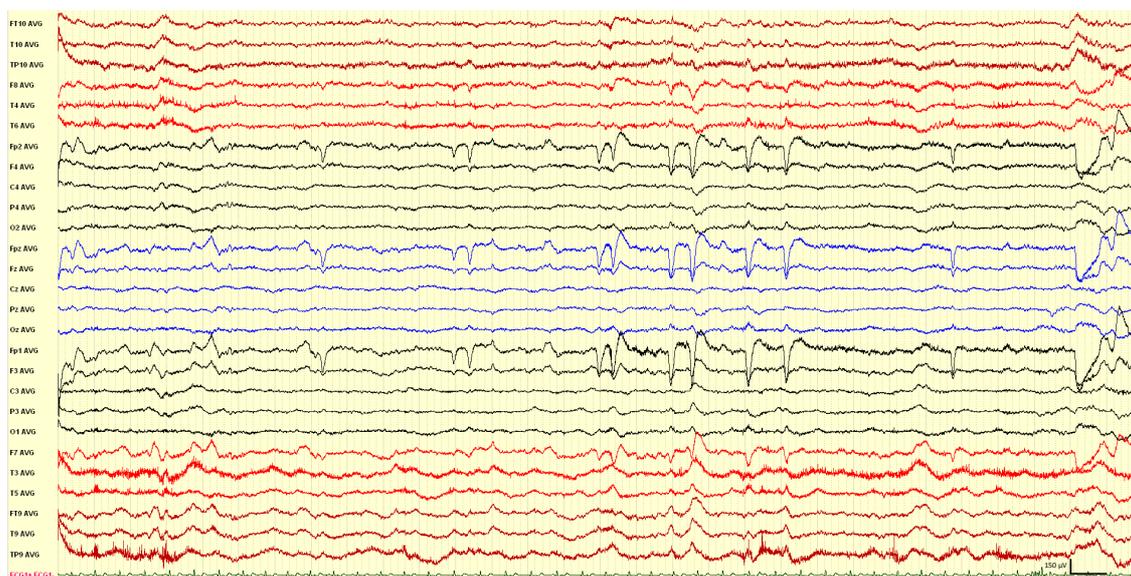


Figure 31 – EEG-vidéo continu à 27 électrodes, montage référentiel moyenne. Patient p8, tracé post critique après une crise partielle à point de départ temporel antérieur gauche

IV. Discussion

Ce travail décrit l'évolution clinique, radiologique et électroencéphalographique d'une cohorte de 10 patients atteints d'un SWS suivis dans le service d'Epileptologie du Département de Neurologie du Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière. Il s'agit d'une cohorte d'adultes dont l'âge moyen est de 50,1 ans. Les descriptions du SWS dans cette tranche d'âge sont rares dans la littérature par rapport aux très nombreuses publications pédiatriques. Ce travail met en évidence la grande variabilité des présentations cliniques possibles chez des patients adultes souffrant du SWS ayant une atteinte neurologique symptomatique et nous a permis de décrire des aspects peu connus de cette maladie.

Divers points justifient d'être commentés et discutés.

1. Caractéristiques générales de notre cohorte et circonstances diagnostiques

L'origine géographique de nos patients est très variée, soulignant l'absence de prédisposition ethnique de cette maladie, donnée généralement non abordée dans la littérature.

L'âge moyen auquel le diagnostic de SWS est porté (calculé sur 9 patients sur les 10, donnée non disponible pour le patient p9) est de 25 ans dans notre cohorte (avec des âges extrêmes allant de 6 mois à 56 ans). Chez aucun de nos patients, l'angiome facial congénital n'a conduit au diagnostic de SWS avant les premières manifestations neurologiques.

Le diagnostic de l'angiome facial peut d'ailleurs être difficile chez les patients à peau foncée, notamment si l'angiome est de petite taille. Ceci pourrait expliquer le retard au diagnostic chez les patients p2 d'origine indienne (ayant pourtant un angiome facial bilatéral) et p3 d'origine malienne (ayant pourtant un angiome touchant les 3 territoires du trijumeau). Mais chez les patients à peau claire, l'angiome facial ne conduit pas toujours à consulter un dermatologue, spécialiste à même, en théorie, d'évoquer le diagnostic précocement en l'absence de toute autre manifestation. Dans notre cohorte, deux patientes ont consulté un dermatologue pour un traitement par laser : avant les manifestations neurologiques chez p1 et après les manifestations neurologiques (et donc que le diagnostic soit posé) chez p6. Chez les autres patients, on peut évoquer l'absence de gêne esthétique ressentie ou la méconnaissance d'un possible traitement par laser, ne poussant pas les patients à consulter un dermatologue. Pourtant, la patiente p1 qui a bénéficié d'un traitement par laser de son angiome facial dans l'enfance n'a pas eu de dépistage et donc de diagnostic précoce de SWS. Le diagnostic n'a en effet été porté qu'à l'âge de 19 ans lors d'un état de mal épileptique inaugural, d'ailleurs survenu dans une circonstance spéciale, une méningo-encéphalite virale, non retrouvée

comme facteur déclenchant chez d'autres patients dans la littérature. Ceci souligne l'importance d'optimiser la formation des dermatologues (notamment de ville) au diagnostic des syndromes neurocutanés, en insistant particulièrement sur les localisations à haut risque de SWS devant un angiome facial, localisations développées en introduction de ce manuscrit. Cependant, chez cette patiente p1, l'évaluation clinique du risque d'association de l'angiome facial à un SWS est d'autant plus difficile que son angiome (de petite taille et en forme de flammèche au-dessus du sourcil droit) ne correspond pas à une de ces 3 localisations à haut risque. En considérant maintenant la systématisation trigéminal de l'angiome facial, plus ancienne, cette patiente présente également un faible risque d'association à un SWS. Si l'on cite par exemple l'étude de Enjolras et al. qui a évalué rétrospectivement 106 patients avec un angiome facial, il n'y a qu'un seul malade sur les 17 avec atteinte partielle du V1 (comme p1) qui présente un SWS, soit 6% (262).

Dans notre cohorte d'adultes, l'âge moyen à la première manifestation neurologique (épisode pseudo-AVC pour la patiente p10 et manifestation épileptique pour tous les autres) est de 13,1 ans (avec des extrêmes allant de 6 mois à 56 ans), ce qui, comparé à l'âge moyen au diagnostic (25 ans) montre un retard de diagnostic également en milieu neurologique chez des patients pourtant porteurs d'un signe cutané fondamental qui devrait alerter. L'absence d'aspect typique de l'IRM cérébrale ou la présence d'anomalies mineures passées inaperçues sont possibles dans des cas avérés de SWS dont les premières manifestations neurologiques surviennent en période pédiatrique ou à l'âge adulte et peuvent être une cause de sous-évaluation diagnostique. Ainsi, ni angiome leptoméningé ni calcification n'est visible chez notre patient p3.

L'absence de prise de contraste leptoméningée est rapportée dans d'autres cas publiés de SWS avérés. Il semble que cette absence d'angiome leptoméningé visible en imagerie puisse rendre compte de deux situations. D'une part, ceci est possible lorsque l'IRM cérébrale est réalisée précocement en période pédiatrique (263), les anomalies apparaissant seulement au cours de l'évolution (189,264–266). La série de Whitehead et Vezina par exemple ne retrouve une prise de contraste leptoméningée que chez 10 patients sur 19 atteints d'un SWS. Dans cette étude, les patients sont âgés en moyenne de 4 +/- 3 ans (extrêmes 3 jours – 15 ans) (197). Cependant, il n'est pas précisé l'âge du sous-groupe de patients sans prise de contraste leptoméningée ni leur suivi radiologique. Il est donc fondamental de renouveler l'IRM cérébrale dans le suivi d'un enfant suspect de SWS si le premier examen est négatif, la prise de contraste leptoméningée pouvant apparaître secondairement du fait de la dilatation progressive des vaisseaux leptoméningés (5,188,267). On soulignera également l'importance d'évaluer la taille des plexus choroïdes en cas de suspicion de SWS. En effet, de nombreux

auteurs ont rapporté une asymétrie de leur taille, le plexus choroïde du côté atteint étant de taille plus importante que du côté sain (10,11). D'autre part, sont également rapportés des cas de patients plus âgés qui, malgré plusieurs années d'évolution d'un SWS avéré, ne présentent pas de prise de contraste leptoméningée. Une hypothèse proposée est l'oblitération progressive des vaisseaux leptoméningés par des phénomènes thrombotiques chroniques (266).

2. Particularités des formes de SWS à début neurologique tardif

L'âge de début des manifestations neurologiques a été particulièrement tardif chez p3 dont la première crise d'épilepsie s'est produite à l'âge de 56 ans. Il est remarquable que ce patient n'ait aucune manifestation clinique focale avérée (ni crise partielle ni déficit focal). Pourtant, l'amplitude de son tracé EEG est asymétrique comme chez les autres patients de notre cohorte. Les seules manifestations épileptiques chez lui sont des crises généralisées tonico-cloniques d'emblée. De telles particularités sont également rapportées pour d'autres cas publiés de SWS de début tardif allant jusqu'à 64 ans (69,71,72,268). Ces publications font également état d'une stabilisation aisée de l'épilepsie sous monothérapie antiépileptique (lévétiracétam, phénobarbital, lamotrigine ou phénytoïne), ce qui n'est en revanche pas le cas pour p3 qui, sous une trithérapie antiépileptique (lévétiracétam, valproate et clobazam) présente une crise tous les 2 mois environ. Cependant, ces données suggèrent globalement que les formes de SWS à début neurologique tardif soient moins sévères que celles à début précoce pédiatrique. Les raisons à l'origine de la grande variabilité de l'âge de début des manifestations épileptiques dans le SWS sont à ce jour inconnues. L'apparition des crises est clairement une source de dégradation neurologique sur le cerveau en développement des enfants atteints d'un SWS d'où les propositions de traitement préventif des crises dès le diagnostic de SWS posé chez l'enfant (239) et l'urgence de contrôler du mieux possible l'épilepsie (237).

Pour expliquer les formes de SWS peu sévères au plan neurologique à l'âge adulte, on pourrait émettre l'hypothèse d'une malformation vasculaire de petite taille, à l'origine d'une souffrance hypoxique cérébrale beaucoup plus limitée (268). L'imagerie cérébrale de notre patient p3 irait dans ce sens mais les autres cas publiés de SWS à début neurologique tardif montrent une prise de contraste leptoméningée et/ou des calcifications typiques et d'étendue significative (68,69,71,72,268,269).

3. Comparaison de la sévérité de l'atteinte dermatologique, neurologique et ophtalmologique

Comme cela a été exposé dans l'introduction de ce manuscrit, les études sont discordantes quant à la corrélation entre l'extension de l'angiome facial et la sévérité neurologique (4,150,151). Par ailleurs, des études rapportent l'augmentation du risque de développer un glaucome en fonction de l'extension de l'angiome facial. Ainsi, Sujansky et Conradi rapportent, dans leur cohorte de 171 patients avec un SWS et un glaucome, la présence d'un angiome facial touchant le territoire V1 dans 8% des cas et les territoires V1 et V2 dans 92% des cas (270). Dans notre travail, le patient p3, qui présente une forme neurologique peu sévère, a (i) d'une part, une atteinte cutanée étendue puisque son angiome facial touche les 3 territoires du trijumeau et (ii) d'autre part, une atteinte oculaire grave puisqu'il présente l'association des trois anomalies classiques du SWS : glaucome, angiome choroïdien et décollement de rétine, responsables d'une cécité chez lui. On ne retrouve pas dans la littérature de travaux essayant de corréler l'extension de l'angiome facial avec la gravité du glaucome, voire même la gravité de l'atteinte oculaire globale.

4. Pseudo-AVC et céphalées

Dans notre travail, trois patientes présentent des épisodes pseudo-AVC (p1, p7 et p10). Les épisodes pseudo-AVC sont une manifestation clinique fréquente du SWS. Les descriptions sont nombreuses dans la littérature, chez des enfants (116,118,271) mais également des adultes (119,184,272). Leur influence sur le pronostic neurologique n'est pas précisément rapportée dans la littérature.

Ces manifestations brutales d'allure cérébrovasculaire sont souvent intriquées à des crises d'épilepsie et/ou des céphalées, ce qui complexifie l'orientation diagnostique et la réflexion sur le mécanisme physiopathologique sous-jacent. Sur les 5 patients rapportés par Zolkipli et al., 2 ont présenté un état de mal épileptique après la survenue d'une hémiplégie brutale régressive, l'un 90 minutes et l'autre 24 heures après l'hémiplégie (94). Jansen et al. ont publié les histoires très similaires de 2 jeunes enfants atteints d'un SWS présentant des épisodes à répétition d'aggravation brutale d'une hémiparésie préexistante (79). Chez l'un, l'EEG réalisé pendant un épisode retrouvait une crise partielle électrique centro-temporo-pariétale alors que les EEG réalisés en dehors de ces épisodes ne montraient pas de grapho-élément épileptique. Avec l'augmentation de la posologie de son traitement antiépileptique, cet enfant n'a plus présenté d'épisode similaire pendant un suivi de 2 ans. Chez l'autre enfant,

l'EEG réalisé pendant un épisode ne retrouvait pas d'activité épileptique critique. Après le début d'un traitement par aspirine, cet enfant n'a plus présenté d'épisode similaire pendant un suivi de 1,5 an.

Un autre exemple est rapporté par Aupy et al. qui ont publié le cas d'un patient de 40 ans atteint d'un SWS présentant une hémiparésie et une aphasia non fluente prolongées (77). Ces symptômes ont suivi une crise partielle habituelle pour le patient, se manifestant par des dysesthésies puis une hémiparésie régressive normalement en quelques minutes. Malgré un EEG sans activité critique, devant la présence d'une hyperperfusion pariéto-occipitale en SPECT et l'absence d'anomalie cérébrovasculaire (ischémique, hémorragique ou thrombotique) en IRM, les auteurs ont considéré qu'il s'agissait d'un mécanisme épileptique à type de crise inhibitrice, s'appuyant sur les critères proposés par Fisher (273). La majoration de ses traitements antiépileptiques a permis une régression rapide et complète des symptômes du patient. Ces crises inhibitrices ou akinétiques sont ainsi très difficiles à distinguer des autres causes de paralysie aiguë (ischémie ou aura migraineuse principalement) (274).

Chez un patient atteint d'un SWS ayant un déficit brutal, il convient de rechercher systématiquement des arguments pour un phénomène épileptique. Le clinicien doit rechercher auprès du patient et de son entourage des éléments susceptibles de l'orienter : troubles de vigilance, phénomènes neurologiques 'positifs' (moteurs, sensitifs, sensoriels, etc), marche rapidement progressive des symptômes. L'EEG doit être réalisé le plus rapidement possible mais l'absence d'activité épileptique n'élimine pas le caractère critique du phénomène. Il n'a pas été réalisé de test avec des benzodiazépines intra veineuses (type clonazépam) chez les patients de notre cohorte présentant des symptômes suspects d'épisode pseudo-AVC. Cela n'a pas non plus été retrouvé dans la littérature.

Arzimanoglou et Aicardi ont rapporté chez 23 patients épileptiques avec un SWS la présence chez 7 d'entre eux d'épisodes d'hémiplégie transitoire associée à des céphalées migraineuses (275). Chez ces patients, aucun symptôme évocateur de crise d'épilepsie n'a été constaté et les EEG réalisés pendant les épisodes n'ont pas mis en évidence d'activité épileptique. D'autres auteurs ont également rapporté des épisodes de déficit moteur brutal accompagné de céphalées chez des patients atteints d'un SWS (114,116). L'étude par questionnaires de la Sturge-Weber Foundation américaine publiée par Kossoff et al. retrouve une fréquence de céphalées cinq fois plus élevée chez les patients avec épisodes pseudo-AVC que chez ceux sans ces épisodes (84). Et 59% des patients de cette étude estiment que l'aspirine a été efficace, en plus des épisodes pseudo-AVC, sur la fréquence des céphalées et des crises d'épilepsie.

A l'heure actuelle, les épisodes pseudo-AVC sont supposés être liés à des microthromboses corticales favorisées par la stase veineuse engendrée par l'angiome leptoméningé. Cette

hypothèse est renforcée par certaines données cliniques. L'étude de Maria et al. retrouve 65% de diminution d'épisodes pseudo-AVC chez les patients sous aspirine par rapport à ceux qui ne le sont pas (41). La même publication rapporte le cas d'un patient qui a présenté une récurrence d'épisodes pseudo-AVC après l'arrêt de l'aspirine. L'étude par questionnaires de Bay et al. faite chez 98 patients avec un SWS met en évidence une diminution significative de la fréquence des épisodes pseudo-AVC mais également des crises d'épilepsie chez les 34 patients sous aspirine (248). Aucune des trois patientes présentant des épisodes pseudo-AVC ne prend de l'aspirine dans notre travail. Une étude randomisée sur une large cohorte de patients atteints d'un SWS est indispensable pour confirmer l'intérêt de la prise d'aspirine au long cours dans cette pathologie, évaluer sa tolérance et préciser quelle serait la posologie optimale.

5. Aspects épileptiques

Sur le plan épileptique, les patients de notre cohorte présentent des manifestations variées, avec des crises généralisées tonico-cloniques, des crises partielles +/- secondairement généralisées et des états de mal épileptique.

La différence de sémiologie des crises d'épilepsie entre les enfants et les adultes n'est pas abordée dans les grandes séries neurologiques de la littérature, qu'elles soient pédiatriques ou qu'elles mêlent enfants et adultes (4,58,59,93,102).

Comme la malformation vasculaire touche quasi systématiquement le lobe occipital (de façon isolée ou associée à d'autres lobes), on s'attendrait à une grande fréquence de crises à point de départ occipital. Or, on peut souligner la rareté des manifestations épileptiques visuelles rapportées par les patients de notre cohorte mais également dans la littérature. Dans notre travail, seule la patiente p6 présente des crises partielles simples avec une sémiologie visuelle évocatrice de crises occipitales. On ne peut toutefois pas exclure que ce type de symptômes ne soit pas spontanément rapporté par les patients si le clinicien ne l'a pas expressément demandé. D'autre part, le recueil de ce type de manifestations est impossible chez des enfants jeunes. Par ailleurs, les crises occipitales peuvent s'exprimer par d'autres symptômes n'orientant pas d'emblée vers le lobe occipital ou évoquant des phénomènes migraineux. Tata et al. ont rapporté une série de 23 patients d'âge moyen 6,7 ans ayant une épilepsie occipitale symptomatique (hypoxie périnatale, encéphalite, traumatisme crânien et accident ischémique) (276). On retrouve dans cette étude des symptômes visuels uniquement chez 5 patients. Les principaux symptômes ictaux retrouvés sont une déviation oculocéphalique, des clonies hémicorporelles, des signes dysautonomiques et une généralisation secondaire. Comme les

signes visuels, les symptômes dysautonomiques peuvent également ne pas être rapportés par les patients. Ils peuvent également ne pas être considérés comme d'origine épileptique étant donné leur caractère trompeur cliniquement : nausée, vomissements, pâleur, douleurs abdominales. Ces différents symptômes peuvent en effet faire évoquer en premier lieu une origine extra-neurologique. Les crises occipitales peuvent enfin se manifester par des céphalées +/- isolées, comme le rappelle l'exemple publié par Italiano et al. (277). Mais l'origine épileptique des céphalées aiguës risque de ne pas être évoquée d'emblée chez les patients ayant un SWS.

Dans notre cohorte, 4 patients ont une sémiologie critique évocatrice de crises temporales : rupture de contact avec automatismes gestuels et verbaux pour p4 ; rupture de contact avec automatismes oro-alimentaires et manuels pour p5 ; 'déjà-vu' et réminiscence de souvenirs d'enfance, rupture de contact avec automatismes verbaux en camerounais et éventuellement dystonie du membre supérieur droit pour p8 ; et enfin, sentiment de peur, automatismes oro-alimentaires et manuels de la main droite et dystonie du membre supérieur gauche pour p9. Ces patients ne rapportent pas de symptômes de début de crises évocateurs d'un point de départ occipital qui pourraient suggérer une propagation secondaire de la décharge au lobe temporal comme cela est classiquement décrit (278). Chez 2 patients (p4 et p9), l'IRM cérébrale injectée met en évidence une prise de contraste leptoméningée temporale (nous ne disposons pas d'imagerie injectée pour p5), des calcifications temporales sont visibles chez 2 d'entre eux (p4 et p8) et une atrophie temporale est présente chez l'un d'eux (p5). Enfin, chez le patient p8, l'IRM cérébrale montre une sclérose hippocampique homolatérale à l'angiome leptoméningé, association tout à fait intéressante dans un SWS.

L'épilepsie de la face médiale du lobe temporal avec sclérose hippocampique est un syndrome épileptique associant une histoire naturelle, des manifestations cliniques, radiologiques et électroencéphalographiques bien décrites dans la littérature (279). Chez 50 à 80% des patients avec sclérose hippocampique, on retrouve des antécédents de convulsions fébriles pendant la période néonatale ou la petite enfance. Celles-ci sont des convulsions fébriles compliquées dans 94 % des cas de la série de French et al. (280,281). Cependant, d'autres facteurs d'agression cérébrale favorisant l'apparition d'une sclérose hippocampique ont été rapportés : état de mal épileptique, traumatisme crânien, pathologies infectieuses intra-crâniennes mais aussi hypoxie cérébrale (282). Classiquement, l'histoire naturelle est l'existence d'une période silencieuse entre l'agression initiale qui va générer une sclérose hippocampique et les premières crises d'épilepsie à point de départ temporal interne qui apparaissent en général à la fin de l'enfance ou chez le jeune adulte.

Une première atypie chez le patient p8 est l'absence d'antécédent de convulsion fébrile. Les premières crises d'épilepsie rapportées chez lui sont des crises généralisées tonico-cloniques nocturnes survenues à partir de l'âge de 2,5 ans. Nous ne disposons pas d'informations précises sur la durée de ces crises ni sur la présence d'un déficit post-critique. On ne peut ainsi pas exclure qu'une de ces crises aient été particulièrement longue et à l'origine de l'apparition secondaire de la sclérose hippocampique.

L'autre particularité de p8 est l'absence d'intervalle libre dans son histoire épileptique depuis la première crise généralisée tonico-clonique. Cependant, son épilepsie, pharmacorésistante, a une histoire en deux temps avec des crises généralisées ayant débuté dans l'enfance (la dernière crise généralisée tonico-clonique s'est produite à l'âge de 33 ans) et des crises partielles complexes apparues à l'adolescence. La sémiologie des crises partielles de p8 est tout à fait typique de ce qui est rapporté dans les crises temporales internes, l'élément dystonique du membre supérieur controlatéral présenté par le patient étant un excellent élément de localisation. Il convient également de noter que p8 ne présente pas de symptômes évocateurs de crises à point de départ plus postérieur (occipital) ou plus latéral (temporal néocortical) alors qu'il présente un angiome occipital et des calcifications occipito-temporales. Il ne présente pas non plus de crises avec des clonies comme cela est très souvent rapporté dans le SWS. Ainsi, la description clinique des crises partielles oriente nettement vers des crises à point de départ temporal interne et non pas vers des crises d'origine néocorticale en rapport avec les anomalies du SWS présentées par le patient.

Les coupes coronales de l'IRM cérébrale de p8 retrouvent les deux signes directs principaux de la sclérose hippocampique : perte de volume (liée à la perte neuronale) et hypersignal T2 (lié à la gliose réactionnelle) gauches (283). Les explorations électroencéphalographiques mettent en évidence également des anomalies EEG typiques de sclérose hippocampique : (i) d'une part, des grapho-éléments paroxystiques intercritiques à type de pointes, pointes lentes et pointes ondes temporales antérieures gauches et (ii) d'autre part, des crises électro-cliniques enregistrées également à point de départ temporal antérieur gauche (279,284).

Devant la concordance des anomalies cliniques, IRM et EEG, il a ainsi pu bénéficier à l'âge de 38 ans d'une chirurgie d'exérèse (amygdalo-hippocampectomie sélective) avec un excellent résultat post-opératoire. L'analyse histopathologique de la pièce opératoire retrouve d'ailleurs des anomalies typiques de sclérose hippocampique de type 1 selon la classification de l'ILAE et sans anomalie vasculaire notamment leptoméningée visible (285).

De façon concordante à la littérature, les patients de notre cohorte présentent des anomalies EEG intercritiques bilatérales prédominant du côté homolatéral aux anomalies radiologiques. C'est ainsi que dans l'étude de Sassower et al., 6 patients avec atteinte radiologique

unilatérale sur les 14 rapportés ont des anomalies EEG intercritiques bilatérales (210). Ces anomalies font ainsi évoquer l'existence d'une probable souffrance ischémique globale bien qu'asymétrique à l'origine d'une modification de l'activité électrique corticale : ischémie liée directement à l'angiome leptoméningé du côté homolatéral à ce dernier et ischémie liée à un phénomène de vol vasculaire du côté controlatéral, phénomène majoré pendant les crises comme évoqué précédemment.

Les EEG des patients de notre travail retrouvent par ailleurs une anomalie quasi constante (mais non pathognomonique) chez les patients avec un SWS qui est une asymétrie notable de l'amplitude du tracé qui permet de localiser le côté de l'angiome (211).

Sur le plan thérapeutique, de nombreuses molécules antiépileptiques ont été essayées chez les patients de cette cohorte, dont 70% sont pharmacorésistants. De façon concordante avec la littérature et en dehors des benzodiazépines, les cinq molécules les plus utilisées par les patients inclus dans notre travail sont le lévétiracétam, le phénobarbital, le valproate, la carbamazépine et la lamotrigine. Aucune molécule antiépileptique ne semble particulièrement plus efficace que d'autres. Les effets secondaires rapportés sont nombreux et cohérents avec les données connues des molécules utilisées. Néanmoins, la patiente p7, ayant la forme la plus évoluée de SWS de notre cohorte, a particulièrement mal toléré la lamotrigine dès de très faibles doses avec d'importantes céphalées et vomissements ayant disparu rapidement à l'arrêt. L'hypothèse d'une méningite aseptique n'a pas été étayée par une analyse du LCR. Les patients atteints de SWS ne semblent pas plus sujets que les autres à cet effet secondaire dans la littérature. Il n'y a à l'heure actuelle pas de recommandation publiée dans la littérature sur les molécules à utiliser en priorité pour le traitement de fond de ces patients. Il n'y a pas non plus de recommandation concernant la prise en charge thérapeutique de l'état de mal épileptique. Cependant, devant la présence de l'angiome leptoméningé et d'un probable phénomène de vol vasculaire accentué pendant les crises d'épilepsie, l'utilisation de barbituriques (type thiopental) par voie intraveineuse dans le contexte de l'état de mal ne semble pas appropriée. En effet, des auteurs ont rapporté, en SPECT via la méthode SISCOM (subtraction ictal SPECT co-registered to MRI), la présence d'une hyperperfusion ictale de l'aire cérébrale sous-jacente à l'angiome mais également une hypoperfusion ictale majeure controlatérale (286). D'autres auteurs ont publié chez deux enfants la présence d'ondes lentes delta controlatérales à une crise partielle (elle-même homolatérale à l'angiome) (287). Ces publications relèvent donc la possibilité d'une ischémie de l'hémisphère controlatéral à l'angiome par un phénomène de vol vasculaire qui serait majoré pendant les crises. Or les barbituriques sont des molécules dont l'effet hypotenseur est majeur, nécessitant pour certains patients l'utilisation concomitante de vasopresseurs (288–290). L'utilisation de ces molécules est rapportée chez un faible nombre de patients avec un SWS et uniquement dans le contexte

de l'induction anesthésique (291,292). Ces publications ne rapportent pas de complications hémodynamiques cérébrales mais on soulignera que les posologies utilisées sont plus faibles que dans l'état de mal épileptique.

6. Aspects radiologiques particuliers

Comme nous l'avons évoqué précédemment, un patient de notre cohorte a présenté une sclérose hippocampique, à l'origine d'une épilepsie pharmacorésistante, dont il a été opéré. La prévalence de la sclérose hippocampique n'est pas connue dans le SWS. Elle n'a été retrouvée que dans deux études de cas de la littérature.

En 2010, Maton et al. rapportent l'évaluation de 12 patients épileptiques pharmacorésistants atteints d'un SWS et d'une malformation de développement cortical (50). Après l'obtention des résultats histopathologiques pour les patients opérés, une analyse *a posteriori* des imageries pré-opératoires retrouve une atrophie hippocampique avec hypersignal chez 2 patients, une atrophie hippocampique seule chez 1 patient et un hypersignal hippocampique seul chez 1 patient. Les anomalies hippocampiques de ces 4 patients sont homolatérales aux anomalies radiologiques du SWS. L'analyse histopathologique retrouve une sclérose hippocampique chez un patient mais les auteurs ne précisent pas lequel.

En 2012, Murakami et al. publient le cas d'une patiente âgée de 18 ans avec un angiome facial et un léger retard mental (49). Elle a commencé son histoire épileptique par des crises généralisées tonico-cloniques à l'âge de 2 ans puis la sémiologie s'est enrichie avec des crises partielles complexes (rupture de contact et automatismes manuels) avec généralisation secondaire. Son épilepsie a rapidement évolué vers la pharmacorésistance. L'IRM cérébrale retrouve une lésion en hypersignal T2-FLAIR cortico-sous-corticale frontale droite et une atrophie hippocampique droite (sans anomalie de signal rapportée). Aucun réhaussement leptoméningé n'est mis en évidence. Le PET-FDG et le SPECT mettent en évidence deux zones d'hypométabolisme et hypoperfusion : sur la lésion frontale droite et sur la région temporale interne droite. L'EEG de surface met en évidence des ondes lentes rythmiques frontales bilatérales. Un enregistrement intracrânien électrocorticographique est réalisé avec des électrodes sous-durales explorant le lobe frontal (latéral) et le lobe temporal (médial, basal et latéral). D'une part, les auteurs rapportent que l'angiome est visible en per-opératoire sur la région frontale droite (et pas à la surface du lobe temporal). D'autre part, ils ont enregistré de multiples crises partielles avec des décharges provenant (i) des électrodes temporales médiales pour certaines crises et (ii) des électrodes frontales droites pour d'autres crises. L'ensemble de ces examens permet donc de mettre en évidence deux zones épileptogènes

distinctes, la plus active semblant être la temporale médiale droite. La patiente a ensuite bénéficié d'une résection de la lésion frontale et d'une résection temporale antérieure avec hippocampectomie. D'une part, l'examen anatomopathologique retrouve une dysplasie corticale focale de type IIa frontale droite. D'autre part, la résection hippocampique retrouve une gliose et une perte neuronale sévères dans CA4 alors que la zone CA1 est préservée, ce qui correspond à des lésions histologiques de sclérose hippocampique de type 3 selon la classification de l'ILAE.

Ces différents cas publiés font donc état de la 'double pathologie' fréquemment décrite avec la sclérose hippocampique, c'est-à-dire l'association d'une sclérose hippocampique avec une autre lésion cérébrale, en l'occurrence des anomalies de développement cortical (293). La première hypothèse étiologique pour cette association est l'existence d'un phénomène pathologique commun pendant le développement cérébral (294–296). Une explication alternative est le développement secondaire de la sclérose hippocampique à la suite d'une activité épileptique répétée d'origine extra-hippocampique, comme par exemple une dysplasie corticale focale (297). En effet, de nombreux auteurs ont montré que des crises d'origine néocorticale, temporale ou extra-temporale, peuvent provoquer des lésions hippocampiques, soit par un mécanisme hypoxique soit par un phénomène d'excitotoxicité (298–300). Ainsi, chez p8, on peut émettre l'hypothèse que les premières crises généralisées pendant l'enfance sont liées au SWS et ont constitué le facteur initial d'agression hippocampique aboutissant au développement secondaire d'une sclérose hippocampique. Cette dernière s'est alors manifestée à l'adolescence par des crises partielles complexes.

De plus, dans le contexte du SWS, deux autres mécanismes peuvent aussi être évoqués pour expliquer le développement d'une sclérose hippocampique.

D'une part, comme cela a été précisé dans l'introduction de ce manuscrit, la malformation vasculaire leptoméningée du SWS est à l'origine d'une hypoxie chronique du parenchyme sous-jacent, ce qui constitue le mécanisme d'agression cérébrale principal décrit à l'heure actuelle dans le SWS. Cette malformation vasculaire est avant tout décrite dans la région pariéto-occipitale. La localisation temporale est plus rarement rapportée dans la littérature. De plus, l'IRM cérébrale injectée n'a pas une sensibilité de 100% pour détecter l'angiome leptoméningé. La discordance possible entre l'absence d'angiome visible en imagerie et la présence d'une malformation vasculaire *in vivo* est également soulignée par les résultats d'imagerie fonctionnelle. En effet, des études d'imagerie métabolique ou de perfusion retrouvent chez certains patients une diminution de fixation des radiotraceurs à distance des zones atteintes par l'angiome radiologique (39,40,200). On peut ainsi émettre l'hypothèse que la malformation vasculaire leptoméningée s'étend autour du lobe temporal mais qu'elle est trop discrète pour être détectée par les techniques actuelles d'imagerie. Cette localisation

temporale pourrait ainsi être à l'origine de lésions neuronales d'origine hypoxique, en particulier sur la partie temporale interne comme le complexe amygdalo-hippocampique, particulièrement sensible à l'hypoxie.

D'autre part, un mécanisme plus hémodynamique pourrait également être proposé, aboutissant également à une hypoxie parenchymateuse temporale interne. Le plexus choroïde est une structure vasculaire et épithéliale dont le rôle principal est la synthèse du liquide cérébro-spinal. Il s'étend le long des parois ventriculaires encéphaliques donc notamment le long de la corne temporale du ventricule latéral. La partie du plexus choroïde située dans la corne temporale du ventricule latéral en particulier est vascularisée par l'artère choroïdienne antérieure. Le drainage veineux est assuré par les veines choroïdiennes qui vont ensuite rejoindre le système veineux profond (301–303). Par ailleurs, l'hippocampe est vascularisé entre autres par des branches collatérales de l'artère choroïdienne antérieure. Ces collatérales forment un réseau artériel étendu à la surface de l'hippocampe avant de pénétrer dans le parenchyme pour donner des artères intrahippocampiques profondes (304). L'artère choroïdienne antérieure donne donc des collatérales hippocampiques avant de rejoindre le plexus choroïde de la corne temporale (305). Considérons de nouveau l'hypothèse hémodynamique de Parsa développée dans l'introduction. Cette théorie est basée sur l'absence de drainage veineux cortical efficace aboutissant à un drainage centripète via le système veineux profond, d'où la dilatation du plexus choroïde par accumulation de sang veineux. On peut alors proposer que l'augmentation de pression dans le plexus choroïde de la corne temporale soit transmise en amont à l'artère choroïdienne antérieure. Or, cette dernière vascularise également l'hippocampe avant le plexus choroïde. Ce jeu de modifications de pression sanguine pourrait alors aboutir à une hypoxie hippocampique chronique, pouvant peut-être expliquer, en partie, le développement d'une sclérose hippocampique. Cette hypothèse pourrait par exemple être étudiée en évaluant la présence ou non d'une corrélation entre la taille du plexus choroïde et celle de l'hippocampe dans le SWS par étude volumétrique en IRM.

Enfin, on signalera la présence de deux autres patients de notre étude, p3 et p9, qui présentent des anomalies radiologiques hippocampiques, en l'occurrence une atrophie mais sans hypersignal associé. Alors que le patient p3 ne présente que des crises généralisées tonico-cloniques, le patient p9 présente quant à lui des crises partielles complexes dont la sémiologie est très évocatrice d'une origine amygdalo-amygdonienne : sentiment de peur, automatismes oro-alimentaires, automatismes moteurs de la main homolatérale et dystonie du membre supérieur controlatéral à l'atrophie hippocampique. Il est possible que la zone épileptogène chez ce patient soit temporale interne ou alors que cette région fasse partie du réseau épileptogène et soit mise en jeu rapidement au cours de ses crises. Cependant, les EEG

de scalp de ce malade ne retrouvent pas de grapho-élément paroxystique et aucune crise n'a été enregistrée.

Le suivi de l'imagerie cérébrale de la patiente p7, une des plus âgées de cette cohorte, qui présente le tableau clinique le plus sévère et a la plus longue durée d'évolution après le début des symptômes neurologiques, montre, en plus d'une atrophie et d'une prise de contraste leptoméningée hémisphériques droites, l'apparition sur l'IRM réalisée à 67 ans de très nombreux microsaignements (absents sur l'IRM réalisée à 62 ans). Ils sont hémisphériques gauches (le parenchyme cérébral hémisphérique droit reste difficile à analyser du fait des anomalies majeures du SWS), de localisation lobaire voire sont corticaux pour certains. On note également sur l'hémisphère gauche une atrophie, bien que plus modérée qu'à droite. La première réserve à souligner est technique car cette comparaison se fait entre deux séquences de susceptibilité magnétique différentes ayant chacune une sensibilité différente. On ne peut donc pas exclure que ces microsaignements étaient déjà présents lors du premier examen mais non mis en évidence du fait de la moins bonne sensibilité de la séquence utilisée (T2* écho de gradient sur la première IRM et SWAN sur la deuxième) (306). Ainsi, l'association d'un syndrome démentiel chez une patiente âgée de plus de 55 ans avec une atrophie cérébrale et des microsaignements lobaires doit faire évoquer l'hypothèse d'une pathologie amyloïde, type angiopathie amyloïde cérébrale ou maladie d'Alzheimer. Cependant, on ne retrouve pas de séquelles d'hémorragie intraparenchymateuse ni d'hémosidérose superficielle, anomalies classiquement décrites dans l'angiopathie amyloïde cérébrale (307,308). Ou alors, cela pourrait traduire la présence d'une souffrance hémisphérique controlatérale à l'angiome leptoméningé à un stade très avancé de la maladie. A notre connaissance, aucun cas de la littérature de SWS ne rapporte ce type de microsaignements, le patient le plus âgé dont les données d'imagerie cérébrale sont publiées ayant 64 ans (72). Nous manquons de données pour les patients âgés atteints de SWS. Seul un suivi longitudinal à long terme permettrait d'en savoir plus sur l'évolution des aspects de l'imagerie cérébrale jusqu'à des âges avancés.

Dans les séries espagnoles publiées par Pascual-Castroviejo mêlant enfants et jeunes adultes, il est rapporté une aggravation progressive de l'atrophie cérébrale et une majoration des calcifications (4,102). L'extension des calcifications est également rapportée par Udani et al. dans leur série de 9 enfants suivis prospectivement (309). La série de 52 adultes suivis à la Sturge-Weber Foundation publiée en 1995 par Sujansky et Conradi ne contient quant à elle pas de données radiologiques (93).

Dans notre travail, des IRM cérébrales injectées réalisées à plusieurs années d'intervalle étaient disponibles pour 7 patients. En dehors de la régression de la prise de contraste

leptoméningée chez p4 (développée plus loin dans ce manuscrit) et de la majoration de l'atrophie cérébrale et cérébelleuse et de l'apparition des microsaignements chez p7 (développées précédemment), il n'a pas été retrouvé d'évolutivité radiologique chez les autres patients, notamment sur l'extension de l'angiome leptoméningé, l'importance de l'atrophie et l'extension des calcifications.

La patiente p7 partage avec p2 une atteinte sous-tentorielle peu décrite dans le SWS. On rappellera que p2 présente un angiome leptoméningé bilatéral discret prédominant à droite avec une atrophie bi-hémisphérique prédominant également à droite, tandis que p7 présente un angiome leptoméningé et une atrophie hémisphériques droits. Or, l'IRM cérébrale de p2 met en évidence une atrophie des 2 hémisphères cérébelleux prédominant à gauche (donc prédominant du côté opposé à l'angiome leptoméningé le plus étendu) tandis que p7 a une atrophie de l'hémisphère cérébelleux gauche (donc controlatérale à l'angiome leptoméningé). Cet aspect radiologique évoque un diaschisis cérébelleux croisé, phénomène largement décrit dans la littérature et correspondant à une réduction du métabolisme et de la perfusion de l'hémisphère cérébelleux controlatéral à une lésion sus-tentorielle (310). Il a été précisément décrit sur le plan radiologique par Baron dans les années 1980 grâce à l'imagerie métabolique (PET) chez des patients avec un infarctus cérébral sus-tentorial qui présentent alors une diminution de fixation du radiotracer couplé au glucose ou à l'oxygène dans l'hémisphère cérébelleux controlatéral à l'infarctus (311,312). Il a ensuite été très largement décrit dans la pathologie cérébrovasculaire ischémique notamment à la phase aiguë par différentes techniques radiologiques (313–315), mais également dans les hémorragies cérébrales (316) et les tumeurs (317). Il a aussi été décrit dans la pathologie épileptique, en post-critique (318,319) et en post-état de mal (320,321).

Sur le plan physiopathologique, il serait la conséquence de la diminution d'activité de la voie cortico-ponto-cérébelleuse aboutissant à une déconnexion fonctionnelle à distance des cellules de Purkinje du cortex cérébelleux controlatéral. Cette voie excitatrice provient essentiellement du cortex frontal (322). C'est pourquoi l'on retrouve dans de nombreuses études, chez des patients avec un infarctus cérébral, un diaschisis cérébelleux croisé essentiellement chez ceux avec atteinte du lobe frontal (313). Ce n'est pas tant l'étendue de la lésion sus-tentorielle (en l'occurrence dans la plupart des études l'étendue de l'ischémie cérébrale) que sa localisation anatomique qui prédit l'incidence d'un diaschisis cérébelleux croisé. Le concept initial du diaschisis était basé sur le caractère transitoire et donc réversible de ces anomalies neurophysiologiques mais la poursuite des études a montré qu'il pouvait aboutir à des lésions persistantes et irréversibles, avec probablement une dégénérescence neuronale. En effet, les travaux se sont multipliés rapportant l'évolution possible vers une

atrophie cérébelleuse, notamment chez les patients qui ont, en plus de la lésion sous-jacente, une atrophie cérébrale associée et des antécédents de crises d'épilepsie (318,323,324).

La description du diaschisis cérébelleux s'est étendue plus récemment au SWS. Des auteurs ont ainsi rapporté la présence d'anomalies radiologiques fonctionnelles (39,189,325,326) mais aussi d'une atrophie (188,229) dans le cervelet controlatéral à l'angiome leptoméningé. Les auteurs rappellent que dans la grande majorité des cas, et notamment chez les patients atteints d'un SWS, il n'y a pas de syndrome cérébelleux clinique dans le cadre du diaschisis cérébelleux.

Dans notre cohorte, seule la patiente p7 présente un discret syndrome cérébelleux cinétique, apparu tardivement en cours d'évolution de la maladie. Les deux patientes p2 et p7 ont également un angiome leptoméningé frontal et une atrophie sus-tentorielle frontale. Cependant, on soulignera la présence d'un angiome leptoméningé majeur et d'une discrète atrophie cérébrale en région frontale chez p1 et également d'une discrète atrophie frontale chez p10. Ces deux dernières patientes ne présentent par contre pas d'atrophie cérébelleuse controlatérale (dans les limites où p10 ne dispose que d'un scanner). Il n'est pas exclu que ces deux patients présentent des anomalies métaboliques ou de perfusion en imagerie fonctionnelle mais leur plus jeune âge et leur durée d'évolution de la maladie plus courte que p2 et p7 pourraient également expliquer l'absence de retentissement visible sur le volume cérébelleux.

Deux patientes (p1 et p7) ont comme point commun la présence d'un déficit moteur post-critique très prolongé. En effet, elles présentent une hémiplégie pouvant durer deux semaines après leurs crises. Ces patientes ont pourtant un profil et une histoire clinique très différents. En effet, p1 est une jeune adulte au diagnostic récent avec une histoire épileptique ayant débuté à l'âge de 19 ans et nécessitant pour le moment une monothérapie, p7 a quant à elle eu un début précoce à l'âge de 6 mois avec une épilepsie très rapidement pharmacorésistante ayant évolué pendant des dizaines d'années et nécessitant une polythérapie antiépileptique. Alors que p1 ne présente ni déficit moteur ni visuel chronique, p7 présente une hémiparésie évoluant depuis l'enfance nécessitant l'utilisation d'un fauteuil roulant et une hémianopsie latérale homonyme. Alors que p1 ne présente que des troubles praxiques et dysexécutifs légers et des troubles attentionnels, p7 présente une démence en fin d'évolution. Cependant, malgré ces différences, elles présentent un point commun sur l'IRM qui est la présence d'une prise de contraste leptoméningée hémisphérique correspondant à l'angiome leptoméningé, particulièrement marqué par rapport aux autres patients de la cohorte pour lesquels il est plus modéré voire absent. Cela pourrait témoigner de la présence chez elles d'un angiome particulièrement volumineux les rendant plus vulnérables à l'hypoxie chronique du

parenchyme sous-jacent (7,35) aggravée par des hypoperfusions cérébrales postictales mises en évidence par des études d'imagerie fonctionnelle (327,328). Une étude récente propose qu'en post-critique, les vaisseaux cérébraux adjacents aux synapses massivement dépolarisées pendant la crise subissent une vasoconstriction médiée par la COX-2 (cyclo-oxygénase 2) et des canaux calciques de type L (329). Cette vasoconstriction est ainsi à l'origine d'une hypoperfusion localisée et d'une hypoxie tissulaire aboutissant à une dysfonction neuronale. Si cette dernière se produit dans les régions motrices, cela se traduit par un déficit moteur controlatéral postictal.

Un élément décrit par plusieurs auteurs chez l'enfant est la majoration transitoire de la taille de l'angiome leptoméningé en post-critique (309,330). Cet aspect n'est pas décrit chez l'adulte. Dans notre cohorte, la seule patiente ayant eu une IRM cérébrale en post-critique immédiat est p1 (en l'occurrence, en post-état de mal) mais elle ne met pas en évidence d'augmentation de la taille de la prise de contraste leptoméningée.

Enfin, l'histoire naturelle de la prise de contraste leptoméningée à l'âge adulte n'est pas rapportée dans la littérature. Dans notre étude, cet aspect a pu être étudié chez la patiente p4. Ainsi, les IRM cérébrales réalisées aux âges de 51 et 54 ans retrouvent un angiome leptoméningé occipito-temporal droit qui n'est pas retrouvé sur les IRM réalisées aux âges de 65 et 69 ans. A la réserve près que ces imageries n'ont pas été réalisées dans les mêmes conditions techniques, on constate tout de même que la prise de contraste leptoméningée n'est plus visible à une quinzaine d'années d'intervalle. La prise de contraste correspondant à l'angiome leptoméningée est considérée comme étant le reflet d'un flux sanguin turbulent à travers des vaisseaux leptoméningés tortueux et/ou d'une fuite extravasculaire du produit injecté liée à des anomalies de la barrière hémato-encéphalique. Une hypothèse avancée par certains auteurs pour expliquer la disparition de la prise de contraste est la régression des vaisseaux leptoméningés secondaire à la diminution du nombre et à la thrombose des vaisseaux corticaux qui représentent leur source de perfusion (326).

Cette régression de prise de contraste peut constituer un obstacle diagnostique en cas d'apparition de symptômes à l'âge adulte, d'autant que les autres signes radiologiques du SWS (calcifications et atrophie cérébrales et dilatation du plexus choroïde notamment) ne sont pas constants. De plus, on rappellera que les protocoles IRM 'épilepsie' ne comprennent pas systématiquement une injection de produit de contraste, alors qu'il s'agit de la technique de référence à l'heure actuelle pour établir le diagnostic de SWS. Le problème est majeur chez les patients avec un SWS de type 3 de la classification de Roach, c'est-à-dire sans angiome facial, chez lesquels le diagnostic peut alors ne pas être posé (331).

7. Aspects dermatologiques particuliers

La patiente p2, d'origine indienne, présente une association clinique rarement rapportée dans la littérature entre un SWS et un naevus de Ota, la faisant ainsi rentrer dans le cadre plus large d'une phacomatose pigmentovasculaire (225,230–234). Le naevus de Ota correspond à une hyperpigmentation du derme profond liée à une anomalie de migration et de prolifération des mélanocytes et touche plus fréquemment les femmes d'origine asiatique. Cette pigmentation prend un aspect bleu-gris classiquement en région péri-orbitaire et touche également l'œil (conjonctive et sclère en particulier). La phacomatose pigmentovasculaire correspond à l'association d'anomalies vasculaires et mélanocytaires pigmentaires, ce qui rend par exemple compte de l'association entre un SWS (anomalies vasculaires) et un naevus de Ota (anomalies mélanocytaires) (235).

La plupart des tumeurs mélanocytaires, qu'elles soient bénignes (naevus simple) ou malignes (mélanome), sont porteuses de mutations pro-oncogènes dans les voies de signalisation des MAP kinases. Il a été montré que les mélanocytes du naevus de Ota peuvent être porteurs d'une mutation du gène *GNAQ* ou du gène *GNA11*, différente ou identique à celle retrouvée dans le SWS pour le gène *GNAQ* (28,332). Cette mutation dans le naevus de Ota peut également aboutir à l'activation constitutive de la voie des MAP kinases. Cela souligne une fois de plus le probable mécanisme physiopathologique commun des phacomatoses. Les anomalies cellulaires, tissulaires et donc cliniques de ces pathologies hétérogènes seront ainsi fonction du gène et du stade d'apparition de mutations impliquant des protéines responsables du développement cellulaire, comme la voie des MAP kinases.

8. Aspects endocrinologiques

Bien que cela ne fasse l'objet d'aucune recommandation publiée dans le SWS, compte-tenu des données de la littérature, le dépistage biologique systématique de perturbations endocriniennes paraît souhaitable dans le suivi d'un patient avec un SWS. Aucun des dix patients de notre cohorte ne présente de symptôme évocateur d'une hypothyroïdie et aucun des patients dont la fonction thyroïdienne a été évaluée ne présente d'hypothyroïdie biologique. De plus, aucun patient ne présente d'argument clinique pour évoquer un déficit en hormone de croissance.

Enfin, il n'y a pas de recommandation dans la littérature sur l'utilité de compléter l'imagerie encéphalique par la réalisation de coupes centrées sur l'axe hypothalamo-hypophysaire à la recherche d'anomalies morphologiques ou d'une prise de contraste localisée (133). Les très

rare cas de déficits hormonaux publiés chez des patients avec un SWS ayant étudiés cette région ne retrouvent pas d'anomalie radiologique (132,134).

9. Retentissement socio-professionnel et familial du SWS à l'âge adulte

L'intérêt de notre travail réside dans le recueil rétrospectif de l'histoire de vie de ces patients adultes dont la pathologie évolue pour certains depuis plusieurs dizaines d'années. Les patients atteints du SWS peuvent présenter, du fait de leur atteinte neurologique, un handicap majeur tant moteur que cognitif. L'angiome facial génère également souvent un important préjudice esthétique. Ces manifestations neurologiques et cutanées ont un impact sur le plan scolaire, social et professionnel et sur la qualité de vie de ces patients. Les troubles psychiques et comportementaux sont fréquents, conséquences directes ou indirectes de la pathologie.

Dans la série rapportée par Sujansky et Conradi comprenant 52 adultes d'âge compris entre 18 et 63 ans (30,6 ans en moyenne), 31% n'ont pas d'emploi du fait de leur handicap, 46% ont un emploi dans une structure standard et 23% ont un emploi dans une structure adaptée au handicap physique ou mental (93). La différence devient majeure en séparant les patients avec et sans histoire épileptique : chez les patients épileptiques, 33% ne travaillent pas, 39% travaillent dans une structure standard et 28% travaillent dans une structure adaptée aux personnes handicapées ; chez les patients non épileptiques, 22% ne travaillent pas et 78% travaillent dans une structure standard (aucun n'a recours à une structure adaptée aux personnes handicapées). De plus, dans cette étude, 51% peuvent vivre de façon indépendante alors que les autres 49% nécessitent une aide, notamment familiale, pour les activités de la vie quotidienne. Sur les 52 malades présentés, 25 grossesses ont été rapportées chez 12 patients au total (chez les patientes ou les épouses des patients) aboutissant à 20 naissances (une interruption volontaire de grossesse, une grossesse ectopique, trois fausses couches prématurées).

Dans notre cohorte, 2 patientes ont fait des études (commerce pour p1 et droit pour p6), 4 patients ont ou ont eu un emploi (réparateur d'ascenseur pour p3, femme de ménage pour p4, fonctionnaire à la sécurité sociale pour p7 et préparateur de commande pour p8), 2 patientes ont arrêté précocement leur scolarité (p2 et p5) et l'emploi actuel d'un patient n'était pas disponible (p9). De plus, 4 patients (p2, p3, p4 et p6) ont fondé une famille. Nous n'avons pas de données sur l'éventuel retentissement chez les enfants de la maladie du parent atteint du SWS.

10. Limites méthodologiques

Ces patients ont été recrutés dans un service d'épileptologie et ne sont donc pas représentatifs de l'ensemble de la population de patients atteints d'un SWS à l'âge adulte. L'épilepsie constituant un facteur de gravité de cette pathologie, les patients de cette étude représentent ainsi probablement un sous-groupe de malades avec une atteinte neurologique plus sévère que les patients non épileptiques ou que les patients épileptiques suivis en cabinet de ville.

De plus, notre travail a été réalisé grâce à un recueil rétrospectif des données sur dossiers médicaux ce qui peut également en biaiser les résultats, notamment cliniques. Récupérer les données de patients suivis initialement dans d'autres pays (en particulier l'Inde pour p2 et l'Espagne pour p10) est parfois fastidieux et peut entraver la précision des données recueillies. De même, le recueil de données très anciennes (remontant par exemple jusqu'aux années 1950 pour p7) constitue également un biais d'information, variable entre les patients. Enfin, deux patients sont perdus de vue depuis plusieurs années (p5 et p8).

Cela souligne l'importance de développer un suivi prospectif de cohortes et de favoriser la communication et la coopération entre pédiatres et neurologues adultes pour évaluer l'histoire naturelle du SWS dans toutes les tranches d'âge.

11. Perspectives d'amélioration diagnostique et thérapeutique

La prise en charge précoce en milieu pédiatrique des enfants atteints d'un SWS est fondamentale bien avant l'apparition des premières manifestations neurologiques. En effet, les enjeux cognitif et moteur sont majeurs et l'épilepsie a clairement un effet délétère sur le pronostic global à court et long termes. Elle doit être prise en charge activement et le plus tôt possible (et même préventivement selon certaines équipes). L'éducation des parents de nouveau-nés avec un angiome congénital à la reconnaissance des symptômes évocateurs de crises d'épilepsie est un point important.

Sreenivasan et al., en se basant sur les résultats préliminaires de Marler et al., ont retrouvé des taux élevés de biomarqueurs urinaires, les métalloprotéinases MMP-2 et MMP-9, chez des patients avec un diagnostic de SWS par rapport aux patients contrôles (333,334). On pourra peut-être proposer à l'avenir l'utilisation de ce type de biomarqueurs, ayant l'avantage d'être une méthode non invasive, pour le dépistage et le diagnostic précoces de la maladie et mettre en place un éventuel traitement préventif, notamment antiépileptique et antiagrégant. En effet, le diagnostic de SWS est parfois difficile du fait d'anomalies radiologiques parfois très discrètes voire absentes et l'histoire naturelle est très variable en fonction des patients.

Le SWS restant une pathologie sans traitement étiologique spécifique, les traitements évoqués tout au long de ce manuscrit restent des thérapeutiques visant à compenser les complications de la maladie. Comme cela a été détaillé précédemment, le SWS est lié à un probable dérèglement du développement vasculaire secondaire à la mutation somatique p.R183Q dans le gène *GNAQ* aboutissant à l'activation de la voie des MAP kinases stimulant la prolifération cellulaire. Les recherches futures doivent donc se focaliser sur l'élaboration de molécules pouvant inhiber cette cascade d'activation intracellulaire. Cela pourrait ainsi enrayer le processus physiopathologique lui-même dans le cadre d'une thérapie ciblée. Cela a par exemple été fait dans le mélanome de l'uvéa avec l'utilisation d'un inhibiteur de mTOR comme l'évérolimus (335), d'un inhibiteur de MEK (mitogen-activated protein kinase kinase) comme le sélumétinib (336) ou très récemment d'un inhibiteur de l'échange GDP>GTP de la sous unité α_q de la protéine G (337).

Les calcifications cérébrales, ayant un rôle présumé dans l'épileptogenèse du SWS, pourraient également représenter une potentielle cible thérapeutique par des agents inhibant leurs processus de formation (338).

Une autre piste thérapeutique pourrait être la modulation pharmacologique de l'expression de la fibronectine, composant de la matrice extra cellulaire jouant un rôle-clé dans l'angiogenèse et la réponse tissulaire à l'hypoxie. La réponse à l'hypoxie est principalement médiée par les facteurs du groupe HIF (hypoxia-inducible factor) induisant par exemple l'expression de VEGF (vascular endothelial growth factor) à l'origine d'une stimulation de l'angiogenèse par l'intermédiaire de ses récepteurs VEGF-R. Les taux de ces différents éléments étant élevés dans les vaisseaux leptoméningés des prélèvements de patients atteints d'un SWS, il serait intéressant d'évaluer des inhibiteurs de ce système HIF afin d'évaluer leur capacité à inhiber l'angiogenèse (339).

Les anomalies extra-neurologiques du SWS devront également bénéficier des progrès futurs. L'œil pourrait représenter un modèle de thérapie génique grâce à des injections intravitréennes ou être un organe cible pour un traitement par laser en cas de glaucome ou d'angiome choroïdien (20).

Pour toutes ces pistes de recherche, cela nécessitera le développement de modèles cellulaires *in vitro* et de modèles animaux exprimant la mutation de *GNAQ* dans une population cellulaire ciblée, ce qui manque encore à l'heure actuelle.

Au-delà de la recherche fondamentale, les associations de patients, comme l'association Vanille-Fraise en France, vont tenir également un rôle important pour connecter les patients entre eux, tenir des registres en réseaux, faciliter les contacts entre médecins et malades, favoriser la diffusion des informations mais aussi sensibiliser l'opinion publique sur cette maladie.

V. Conclusion

Le SWS est un syndrome neurocutané rare associant à des degrés divers des atteintes neurologiques, oculaires et cutanées liées à la présence d'une malformation vasculaire dans ces trois localisations. Les manifestations cliniques et l'évolution de la maladie peuvent être très variables d'un patient à l'autre. Le SWS est dans l'immense majorité des cas diagnostiqué pendant la période néonatale ou l'enfance. La littérature disponible sur cette pathologie est essentiellement pédiatrique et les principales études de cohorte concernent des enfants.

Les enjeux de la prise en charge de ces malades, quel que soit leur âge, sont à la fois la nécessité de gérer de façon précoce et adaptée les événements aigus, parfois sévères, mais aussi de prendre en charge les complications chroniques, fixées ou évolutives, de la maladie. La prévention de certaines complications repose sur l'éducation du patient et de son entourage (notamment en ce qui concerne le suivi ophtalmologique) et sur la formation des professionnels de santé sur les différents aspects de cette maladie rare. Les centres de référence 'maladies rares' ont là un rôle important à jouer.

La prise en charge des patients atteints du SWS doit être multidisciplinaire, impliquant à des degrés divers neurologues, neurochirurgiens, dermatologues, ophtalmologues, psychiatres, psychologues, kinésithérapeutes, orthophonistes, ergothérapeutes et toutes les professions spécialisées dans l'accompagnement scolaire, social et professionnel.

Malgré certaines limites méthodologiques, notre travail a permis de collecter les données cliniques, radiologiques et électroencéphalographiques de 10 patients adultes atteints d'un SWS fournissant un panorama de situations cliniques très variées et mettant l'accent sur certains aspects peu connus de cette maladie. Le retard au diagnostic est parfois majeur pouvant impacter la qualité de la prise en charge des patients et leur pronostic.

Récemment, une mutation à l'état de mosaïque somatique a été découverte dans le gène *GNAQ* codant pour la sous-unité α_q d'une protéine G, elle-même associée à un récepteur transmembranaire. Cette mutation faux-sens, par la substitution d'une arginine en glutamine, aboutit à l'abolition des capacités d'hydrolyse du GTP (forme active) en GDP (forme inactive) de la sous-unité α_q entraînant son activation constitutive. Il en résulte une stimulation de la voie intra-cellulaire des MAP kinases régulant la prolifération cellulaire. La reconnaissance de l'origine génétique du SWS et l'identification du gène en cause ouvrent les perspectives d'une meilleure compréhension des bases physiopathologiques et permet

d'envisager de nouvelles pistes thérapeutiques autres que les traitements purement symptomatiques actuels, comme les thérapies ciblées.

Les collaborations entre équipes, notamment pour le relais de prise en charge entre pédiatres et médecins d'adultes, la tenue de registres prospectifs, le développement de modèles cellulaires et de modèles animaux dans le cadre de la recherche translationnelle, l'essor de l'analyse de nouveaux biomarqueurs et la multiplication d'essais cliniques à la méthodologie stricte sont autant d'espoirs de mieux comprendre cette maladie afin de proposer de nouvelles stratégies de prise en charge à des patients parfois lourdement handicapés.

Bibliographie

1. Chao DH-C. Congenital neurocutaneous syndromes of childhood. *The Journal of Pediatrics*. nov 1959;55(5):635-49.
2. Di Rocco C, Tamburrini G. Sturge–Weber syndrome. *Child’s Nervous System*. août 2006;22(8):909-21.
3. Sudarsanam A, Ardern-Holmes SL. Sturge–Weber syndrome: From the past to the present. *European Journal of Paediatric Neurology*. mai 2014;18(3):257-66.
4. Pascual-Castroviejo I, Diaz-Gonzalez C, Garcla-Melian RM, Gonzalez-Casado I, Mufioz-Hiraldo E. Sturge-Weber Syndrome: Study of 40 Patients. :6.
5. De la Torre AJ, Luat AF, Juhász C, Ho ML, Argersinger DP, Cavuoto KM, et al. A Multidisciplinary Consensus for Clinical Care and Research Needs for Sturge-Weber Syndrome. *Pediatric Neurology*. juill 2018;84:11-20.
6. Bachur CD, Comi AM. Sturge-Weber Syndrome. *Current Treatment Options in Neurology*. oct 2013;15(5):607-17.
7. Parsa CF. Sturge-Weber syndrome: A unified pathophysiologic mechanism. *Current Treatment Options in Neurology*. janv 2008;10(1):47-54.
8. Comi AM. Topical Review: Pathophysiology of Sturge-Weber Syndrome. *Journal of Child Neurology*. août 2003;18(8):509-16.
9. Yogi TJ, Stemmler J, Bergman C, Pfluger T, Egger E, Lissner J. MR and MR Angiography of Sturge-Weber Syndrome. 1993;9.
10. Stimac GK, Solomon MA, Newton TH. CT and MR of Angiomatous Malformations of the Choroid Plexus in Patients with Sturge-Weber Disease. :5.
11. Griffiths PD, Blaser S, Boodram MB, Armstrong D, Harwood-Nash D. Choroid Plexus Size in Young Children with Sturge-Weber Syndrome. 1996;6.
12. Parsa CF. FOCAL VENOUS HYPERTENSION AS A PATHOPHYSIOLOGIC MECHANISM FOR TISSUE HYPERTROPHY, PORT-WINE STAINS, THE STURGE-WEBER SYNDROME, AND RELATED DISORDERS: PROOF OF CONCEPT WITH NOVEL HYPOTHESIS FOR UNDERLYING ETIOLOGICAL CAUSE (AN AMERICAN OPHTHALMOLOGICAL SOCIETY THESIS). *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2013;36.
13. Lo W, Marchuk DA, Ball KL, Juhász C, Jordan LC, Ewen JB, et al. Updates and future horizons on the understanding, diagnosis, and treatment of Sturge-Weber syndrome brain involvement: Review. *Developmental Medicine & Child Neurology*. mars 2012;54(3):214-23.
14. van Steensel M. Neurocutaneous Manifestations of Genetic Mosaicism. *Journal of Pediatric Genetics*. 30 nov 2015;04(03):144-53.
15. Comi AM, Hunt P, Vawter MP, Pardo CA, Becker KG, Pevsner J. Increased Fibronectin Expression in Sturge-Weber Syndrome Fibroblasts and Brain Tissue. *Pediatric Research*. mai 2003;53(5):762-9.
16. Shirley MD, Tang H, Gallione CJ, Baugher JD, Frelin LP, Cohen B, et al. Sturge–Weber Syndrome and Port-Wine Stains Caused by Somatic Mutation in *GNAQ*. *New England Journal of Medicine*. 23 mai 2013;368(21):1971-9.
17. Lian CG, Sholl LM, Zakka LR, O TM, Liu C, Xu S, et al. Novel Genetic Mutations in a Sporadic Port-Wine Stain. *JAMA Dermatology*. 1 déc 2014;150(12):1336.
18. Nakashima M, Miyajima M, Sugano H, Imura Y, Kato M, Tsurusaki Y, et al. The somatic GNAQ mutation c.548G>A (p.R183Q) is consistently found in Sturge–Weber syndrome. *Journal of Human Genetics*. déc 2014;59(12):691-3.
19. Sundaram S, Michelhaugh S, Klinger N, Kupsky W, Sood S, Chugani H, et al. GNAQ Mutation in the Venous Vascular Malformation and Underlying Brain Tissue in Sturge–Weber Syndrome. *Neuropediatrics*. oct 2017;48(05):385-9.
20. Comi AM, Sahin M, Hammill A, Kaplan EH, Juhász C, North P, et al. Leveraging a Sturge-Weber Gene Discovery: An Agenda for Future Research. *Pediatric Neurology*. mai 2016;58:12-24.
21. Wettschureck N, Offermanns S. Mammalian G Proteins and Their Cell Type Specific Functions. *Physiological Reviews*. oct 2005;85(4):1159-204.
22. Svoboda P, Teisinger J, Novotný J, Bou L, Drmota T, Hejnová L, et al. Biochemistry of Transmembrane Signaling Mediated by Trimeric G Proteins. 2004;53:12.
23. Bodmann E-L, Wolters V, Bünemann M. Dynamics of G protein effector interactions and their impact on timing and sensitivity of G protein-mediated signal transduction. *European Journal of Cell Biology*. juill 2015;94(7-9):415-9.

24. Martins L, Giovani PA, Rebouças PD, Brasil DM, Haiter Neto F, Coletta RD, et al. Computational analysis for GNAQ mutations: New insights on the molecular etiology of Sturge-Weber syndrome. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*. sept 2017;76:429-40.
25. Dereure O. Syndrome de Sturge-Weber et angiome plan : responsabilité de mutations somatiques post-zygotiques de GNAQ. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. oct 2013;140(10):658-9.
26. Syrovatkina V, Alegre KO, Dey R, Huang X-Y. Regulation, Signaling, and Physiological Functions of G-Proteins. *Journal of Molecular Biology*. sept 2016;428(19):3850-68.
27. Kleuss C, Raw AS, Lee E, SPRANGt SR, Gilman AG. Mechanism of GTP hydrolysis by G-protein α subunits. *J Biol Chem*. 1994;269(1):1-4.
28. Van Raamsdonk CD, Bezrookove V, Green G, Bauer J, Gaugler L, O'Brien JM, et al. Frequent somatic mutations of GNAQ in uveal melanoma and blue naevi. *Nature*. janv 2009;457(7229):599-602.
29. Tan W, Nadora DM, Gao L, Wang G, Mihm MC, Nelson JS. The somatic GNAQ mutation (R183Q) is primarily located within the blood vessels of port wine stains. *Journal of the American Academy of Dermatology*. févr 2016;74(2):380-3.
30. Couto JA, Huang L, Vivero MP, Kamitaki N, Maclellan RA, Mulliken JB, et al. Endothelial Cells from Capillary Malformations Are Enriched for Somatic GNAQ Mutations: Plastic and Reconstructive Surgery. *Plastic and Reconstructive Surgery*. janv 2016;137(1):77e-82e.
31. Huang L, Couto JA, Pinto A, Alexandrescu S, Madsen JR, Greene AK, et al. Somatic GNAQ Mutation is Enriched in Brain Endothelial Cells in Sturge-Weber Syndrome. *Pediatric Neurology*. févr 2017;67:59-63.
32. Uchiyama Y, Nakashima M, Watanabe S, Miyajima M, Taguri M, Miyatake S, et al. Ultra-sensitive droplet digital PCR for detecting a low-prevalence somatic GNAQ mutation in Sturge-Weber syndrome. *Scientific Reports* [Internet]. sept 2016 [cité 30 sept 2018];6(1). Disponible sur: <http://www.nature.com/articles/srep22985>
33. Wellman RJ, Cho SB, Singh P, Tune M, Pardo CA, Comi AM. G α q and hyper-phosphorylated ERK expression in Sturge-Weber syndrome leptomeningeal blood vessel endothelial cells. *Vascular Medicine*. 2004;9(4):401-4.
34. Wetzel-Strong SE, Detter MR, Marchuk DA. The pathobiology of vascular malformations: insights from human and model organism genetics: Genetics of vascular malformations. *The Journal of Pathology*. janv 2017;241(2):281-93.
35. Okudaira Y, Arai H, Sato K. Hemodynamic compromise as a factor in clinical progression of Sturge-Weber syndrome. *Child's Nervous System*. 20 mai 1997;13(4):214-9.
36. Lee JS, Asano E, Muzik O, Chugani DC, Juhasz C, Pfund Z, et al. Sturge-Weber syndrome: Correlation between clinical course and FDG PET findings. *Neurology*. 24 juill 2001;57(2):189-95.
37. Reid DE, Maria BL, Drane WE, Quisling RG, Hoang KB. Central Nervous System Perfusion and Metabolism Abnormalities in Sturge-Weber Syndrome. *Journal of Child Neurology*. avr 1997;12(3):218-22.
38. Pinton F, Chiron C, Enjolras O, Motte J, Syrota A, Dulac O. Early single photon emission computed tomography in Sturge-Weber syndrome. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1 nov 1997;63(5):616-21.
39. Griffiths PD, Boodram MB, Blaser S, Armstrong D, Gilday DL, Harwood-Nash D. 99m Technetium HMPAO imaging in children with the Sturge-Weber syndrome: a study of nine cases with CT and MRI correlation. *Neuroradiology*. 21 mars 1997;39(3):219-24.
40. Alkonyi B, Miao Y, Wu J, Cai Z, Hu J, Chugani HT, et al. A perfusion-metabolic mismatch in Sturge-Weber syndrome: A multimodality imaging study. *Brain and Development*. août 2012;34(7):553-62.
41. Maria BL, Neufeld JA, Rosainz LC, Drane WE, Quisling RG, Ben-David K, et al. Central Nervous System Structure and Function in Sturge-Weber Syndrome: Evidence of Neurologic and Radiologic Progression. *Journal of Child Neurology*. déc 1998;13(12):606-18.
42. Sujansky E, Conradi S. Sturge-Weber Syndrome: Age of Onset of Seizures and Glaucoma and the Prognosis for Affected Children. *Journal of Child Neurology*. janv 1995;10(1):49-58.
43. Kramer U, Kahana E, Shorer Z, Ben-Zeev B. Outcome of infants with unilateral Sturge-Weber syndrome and early onset seizures. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 13 févr 2007;42(11):756-9.
44. Aylett SE, Neville BGR, Cross JH, Boyd S, Chong WK, Kirkham FJ. Sturge-Weber syndrome: cerebral haemodynamics during seizure activity. *Developmental Medicine & Child Neurology*. juill 1999;41(7):480-5.
45. Higueros E, Roe E, Granell E, Baselga E. Sturge-Weber Syndrome: A Review. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)*. juin 2017;108(5):407-17.

46. Wu J, Tarabishy B, Hu J, Miao Y, Cai Z, Xuan Y, et al. Cortical calcification in sturge-weber syndrome on MRI-SWI: Relation to brain perfusion status and seizure severity. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. oct 2011;34(4):791-8.
47. Bano D, Nicotera P. Ca²⁺ Signals and Neuronal Death in Brain Ischemia. *Stroke*. 1 févr 2007;38(2):674-6.
48. McCartney E, Squier W. Patterns and pathways of calcification in the developing brain. *Developmental Medicine & Child Neurology*. oct 2014;56(10):1009-15.
49. Murakami N, Morioka T, Suzuki SO, Hashiguchi K, Amano T, Sakata A, et al. Focal cortical dysplasia type IIa underlying epileptogenesis in patients with epilepsy associated with Sturge-Weber syndrome: *FCD in Sturge-Weber Syndrome*. *Epilepsia*. nov 2012;53(11):e184-8.
50. Maton B, Kršek P, Jayakar P, Resnick T, Koehn M, Morrison G, et al. Medically intractable epilepsy in Sturge-Weber syndrome is associated with cortical malformation: Implications for surgical therapy. *Epilepsia*. févr 2010;51(2):257-67.
51. Wang D-D, Blümcke I, Coras R, Zhou W-J, Lu D-H, Gui Q-P, et al. Sturge-Weber Syndrome Is Associated with Cortical Dysplasia ILAE Type IIIc and Excessive Hypertrophic Pyramidal Neurons in Brain Resections for Intractable Epilepsy: FCD IIIc in Sturge-Weber Syndrome. *Brain Pathology*. mai 2015;25(3):248-55.
52. Pinto AL, Chen L, Friedman R, Grant PE, Poduri A, Takeoka M, et al. Sturge-Weber Syndrome: Brain Magnetic Resonance Imaging and Neuropathology Findings. *Pediatric Neurology*. mai 2016;58:25-30.
53. Akers AL, Ball KL, Clancy M, Comi AM, Faughnan ME, Gopal-Srivastava R, et al. Brain Vascular Malformation Consortium: Overview, Progress and Future Directions. 2014;27.
54. Comi AM. Update on Sturge-Weber Syndrome: Diagnosis, Treatment, Quantitative Measures, and Controversies. *Lymphatic Research and Biology*. déc 2007;5(4):257-64.
55. Huang Z, Li Y, Zhao Z, Hu J, Tong X, Chen X, et al. GNAQ mutation R183Q as a potential cause of familial Sturge-Weber syndrome: A case report. *Oncology Letters*. avr 2017;13(4):2665-9.
56. Comi AM. Presentation, Diagnosis, Pathophysiology, and Treatment of the Neurological Features of Sturge-Weber Syndrome: The Neurologist. *juill 2011;17(4):179-84*.
57. Bebin EM, Gomez MR. Prognosis in Sturge-Weber Disease: Comparison of Unihemispheric and Bihemispheric Involvement. *Journal of Child Neurology*. juill 1988;3(3):181-4.
58. Jagtap S, Srinivas G, Harsha KJ, Radhakrishnan N, Radhakrishnan A. Sturge-Weber Syndrome: Clinical Spectrum, Disease Course, and Outcome of 30 Patients. *Journal of Child Neurology*. juin 2013;28(6):725-31.
59. Pérez AIM, Rojas MLR-F, Martín VP, Carral JD, Sáez IC, Rodríguez AD, et al. Analysis of Sturge-Weber syndrome: A retrospective study of multiple associated variables. 8.
60. Kaseka ML, Bitton JY, Décarie J-C, Major P. Predictive Factors for Epilepsy in Pediatric Patients With Sturge-Weber Syndrome. *Pediatric Neurology*. nov 2016;64:52-8.
61. Juhász C. Predicting and Preventing Epilepsy in Sturge-Weber Syndrome? *Pediatric Neurology Briefs*. 1 nov 2016;30(11):43.
62. Pinto ALR, Ou Y, Sahin M, Grant PE. Quantitative Apparent Diffusion Coefficient Mapping May Predict Seizure Onset in Children With Sturge-Weber Syndrome. *Pediatric Neurology*. juill 2018;84:32-8.
63. Juhász C, Hu J, Xuan Y, Chugani HT. Imaging increased glutamate in children with Sturge-Weber syndrome: Association with epilepsy severity. *Epilepsy Research*. mai 2016;122:66-72.
64. Stafstrom CE, Staedtke V, Comi AM. Epilepsy Mechanisms in Neurocutaneous Disorders: Tuberous Sclerosis Complex, Neurofibromatosis Type 1, and Sturge-Weber Syndrome. *Frontiers in Neurology* [Internet]. 17 mars 2017 [cité 30 sept 2018];8. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fneur.2017.00087/full>
65. Pinto A, Sahin M, Pearl PL. Epileptogenesis in neurocutaneous disorders with focus in Sturge Weber syndrome. *F1000Research*. 18 mars 2016;5:370.
66. Kossoff EH, Ferenc L, Comi AM. An infantile-onset, severe, yet sporadic seizure pattern is common in Sturge-Weber syndrome. *Epilepsia*. sept 2009;50(9):2154-7.
67. Tanriverdi S, Terek D, Koroglu OA, Yalaz M, Tekgul H, Kultursay N. Neonatal status epilepticus controlled with levetiracetam at Sturge Weber syndrome. *Brain and Development*. avr 2013;35(4):367-71.
68. Gómez-Moreno M, Murrieta-Urruticoechea C, Martínez-Acebes E, Gordo-Mañas R. Angiomatosis leptomenígea temporo-occipital de diagnóstico en edad adulta. *Neurología*. janv 2015;30(1):64-6.
69. Hussain MS. Sturge-Weber syndrome diagnosed in a 45-year-old man. *Canadian Medical Association Journal*. 25 mai 2004;170(11):1672-1672.

70. Jacobs J, LeVan P, Olivier A, Andermann F, Dubeau F. Late-onset epilepsy in a surgically-treated Sturge-Weber patient. 2017;10(4):7.
71. Kim W, Kim J-S, An J-Y, Lee S-J, Chung S-R, Kim Y-I, et al. Sturge-Weber syndrome, without a facial port-wine stain, with epilepsy onset in the fifth decade. :2.
72. García-Estévez DA. Crisis convulsiva y hemianopsia homónima como forma de comienzo de un síndrome de Sturge-Weber en un hombre de 64 años. *Neurología*. juill 2014;29(6):379-80.
73. Ewen JB, Comi AM, Kossoff EH. Myoclonic-Astatic Epilepsy in a Child With Sturge-Weber Syndrome. *Pediatric Neurology*. févr 2007;36(2):115-7.
74. Petit F, Auvin S, Lamblin M-D, Vallée L. Crises myoclonostatiques chez un patient présentant un syndrome de Sturge-Weber. *Revue Neurologique*. nov 2008;164(11):953-6.
75. Miyama S, Goto T. Leptomeningeal angiomatosis with infantile spasms. *Pediatric Neurology*. nov 2004;31(5):353-6.
76. Barbagallo M, Ruggieri M, Incorpora G, Pavone P, Nucifora C, Spalice A, et al. Infantile spasms in the setting of Sturge–Weber syndrome. *Child’s Nervous System*. janv 2009;25(1):111-8.
77. Aupy J, Bonnet C, Arnould J-S, Fernandez P, Marchal C, Zanotti-Fregonara P. Focal inhibitory seizure with prolonged deficit in adult Sturge-Weber syndrome. *Epileptic Disorders*. sept 2015;(3):328–331.
78. Coley SC, Britton J, Clarke A. Status epilepticus and venous infarction in Sturge-Weber syndrome. *Child’s Nervous System*. 10 déc 1998;14(12):693-6.
79. Jansen FE, Van Der Worp HB, Van Huffelen A, Van Nieuwenhuizen O. Sturge-Weber syndrome and paroxysmal hemiparesis: epilepsy or ischaemia? *Developmental Medicine & Child Neurology*. 13 févr 2007;46(11):783-6.
80. Kossoff EH, Buck C, Freeman JM. CME Outcomes of 32 hemispherectomies for Sturge–Weber syndrome worldwide. :4.
81. Thomas-Sohl KA, Vaslow DF, Maria BL. Sturge-Weber syndrome: A review. *Pediatric Neurology*. mai 2004;30(5):303-10.
82. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. janv 2018;38(1):1-211.
83. Kossoff EH, Balasta M, Hatfield LM, Lehmann CU, Comi AM. Self-Reported Treatment Patterns in Patients With Sturge-Weber Syndrome and Migraines. *Journal of Child Neurology*. juin 2007;22(6):720-6.
84. Hatfield LA, Kossoff EH. Comorbidity of Epilepsy and Headache in Patients With Sturge-Weber Syndrome. *Journal of Child Neurology*. août 2005;20(8):678-82.
85. Klapper J. Headache in Sturge-Weber Syndrome. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. oct 1994;34(9):521-2.
86. Sethi M, Kowalczyk MA, Dalic LJ, Archer JS, Jackson GD. Abnormal neurovascular coupling during status epilepticus migrainosus in Sturge-Weber syndrome. *Neurology*. 10 janv 2017;88(2):209-11.
87. Iizuka T, Sakai F, Yamakawa K, Suzuki K, Suzuki N. Vasogenic Leakage and the Mechanism of Migraine with Prolonged Aura in Sturge-Weber Syndrome. *Cephalalgia*. sept 2004;24(9):767-70.
88. Huang HY, Lin K-H, Chen J-C, Hsu Y-T. Type III Sturge-Weber Syndrome With Migraine-Like Attacks Associated With Prolonged Visual Aura. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. mai 2013;53(5):845-9.
89. Shimakawa S, Miyamoto R, Tanabe T, Tamai H. Prolonged left homonymous hemianopsia associated with migraine-like attacks in a child with Sturge–Weber syndrome. *Brain and Development*. sept 2010;32(8):681-4.
90. Charles AC, Baca SM. Cortical spreading depression and migraine. *Nature Reviews Neurology*. nov 2013;9(11):637-44.
91. Carolei A, Sacco S. Headache attributed to stroke, TIA, intracerebral haemorrhage, or vascular malformation. In: *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2010 [cité 30 sept 2018]. p. 517-28. Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0072975210970474>
92. Freilinger T, Peters N, Rémi J, Linn J, Hacker M, Straube A, et al. A case of Sturge–Weber syndrome with symptomatic hemiplegic migraine: Clinical and multimodality imaging data during a prolonged attack. *Journal of the Neurological Sciences*. déc 2009;287(1-2):271-4.
93. Sujansky E, Conradi S. Outcome of Sturge-Weber syndrome in 52 adults. *American Journal of Medical Genetics*. mai 1995;57(1):35-45.
94. Zolkipli Z, Aylett S, Rankin PM, Neville BGR. Transient exacerbation of hemiplegia following minor head trauma in Sturge-Weber syndrome. *Developmental Medicine & Child Neurology*. sept 2007;49(9):697-9.

95. Luat AF, Behen ME, Chugani HT, Juhász C. Cognitive and motor outcomes in children with unilateral Sturge–Weber syndrome: Effect of age at seizure onset and side of brain involvement. *Epilepsy & Behavior*. mars 2018;80:202-7.
96. Kelley TM, Hatfield LA, Lin DDM, Comi AM. Quantitative Analysis of Cerebral Cortical Atrophy and Correlation With Clinical Severity in Unilateral Sturge-Weber Syndrome. *Journal of Child Neurology*. nov 2005;20(11):867-70.
97. Reesman J, Gray R, Suskauer SJ, Ferenc LM, Kossoff EH, Lin DDM, et al. Hemiparesis Is a Clinical Correlate of General Adaptive Dysfunction in Children and Adolescents with Sturge-Weber Syndrome. *Journal of Child Neurology*. juin 2009;24(6):701-8.
98. Raches D, Hiscock M, Chapieski L. Behavioral and academic problems in children with Sturge-Weber syndrome: Differences between children with and without seizures. *Epilepsy & Behavior*. nov 2012;25(3):457-63.
99. Kim J-A, Jeong J-W, Behen ME, Pilli VK, Luat A, Chugani HT, et al. Metabolic correlates of cognitive function in children with unilateral Sturge-Weber syndrome: Evidence for regional functional reorganization and crowding. *Human Brain Mapping*. avr 2018;39(4):1596-606.
100. Gittins S, Steel D, Brunklaus A, Newsom-Davis I, Hawkins C, Aylett SE. Autism spectrum disorder, social communication difficulties, and developmental comorbidities in Sturge–Weber syndrome. *Epilepsy & Behavior*. nov 2018;88:1-4.
101. Behen ME, Juhász C, Wolfe-Christensen C, Guy W, Halverson S, Rothermel R, et al. Brain damage and IQ in unilateral Sturge–Weber syndrome: Support for a “fresh start” hypothesis. *Epilepsy & Behavior*. oct 2011;22(2):352-7.
102. Pascual-Castroviejo I, Pascual-Pascual S-I, Velazquez-Fragua R, Viaño J. Sturge-Weber Syndrome. Study of 55 Patients. *The Canadian Journal of Neurological Sciences*. juill 2008;35(03):301-7.
103. Bosnyák E, Behen ME, Guy WC, Asano E, Chugani HT, Juhász C. Predictors of Cognitive Functions in Children With Sturge–Weber Syndrome: A Longitudinal Study. *Pediatric Neurology*. août 2016;61:38-45.
104. Kossoff EH, Bachur CD, Quain AM, Ewen JB, Comi AM. EEG evolution in Sturge-Weber syndrome. *Epilepsy Research*. mai 2014;108(4):816-9.
105. Alkonyi B, Chugani HT, Karia S, Behen ME, Juhász C. Clinical Outcomes in Bilateral Sturge-Weber Syndrome. *Pediatric Neurology*. juin 2011;44(6):443-9.
106. Juhász C, Lai C, Behen ME, Muzik O, Helder EJ, Chugani DC, et al. White Matter Volume as a Major Predictor of Cognitive Function in Sturge-Weber Syndrome. *Archives of Neurology*. 1 août 2007;64(8):1169.
107. Kamson DO, Juhász C, Shin J, Behen ME, Guy WC, Chugani HT, et al. Patterns of Structural Reorganization of the Corticospinal Tract in Children With Sturge-Weber Syndrome. *Pediatric Neurology*. avr 2014;50(4):337-42.
108. Alkonyi B, Chugani HT, Behen M, Halverson S, Helder E, Makki MI, et al. The role of the thalamus in neuro-cognitive dysfunction in early unilateral hemispheric injury: A multimodality imaging study of children with Sturge–Weber syndrome. *European Journal of Paediatric Neurology*. sept 2010;14(5):425-33.
109. Turin E, Grados MA, Tierney E, Ferenc LM, Zabel A, Comi AM. Behavioral and Psychiatric Features of Sturge-Weber Syndrome: The Journal of Nervous and Mental Disease. déc 2010;198(12):905-13.
110. Lance EI, Lanier KE, Zabel TA, Comi AM. Stimulant Use in Patients With Sturge-Weber Syndrome: Safety and Efficacy. *Pediatric Neurology*. nov 2014;51(5):675-80.
111. Chapieski L, Friedman A, Lachar D. Psychological Functioning in Children and Adolescents With Sturge-Weber Syndrome. *Journal of Child Neurology*. oct 2000;15(10):660-5.
112. Gadit AAM. Sturge-Weber syndrome: neurology-psychiatry interface. *Case Reports*. 10 mars 2011;2011(mar09 1):bcr0220113817-bcr0220113817.
113. El-Hattab AW, Adesina AM, Jones J, Scaglia F. MELAS syndrome: Clinical manifestations, pathogenesis, and treatment options. *Molecular Genetics and Metabolism*. sept 2015;116(1-2):4-12.
114. Jung A, Raman A, Rowland Hill C. Acute hemiparesis in Sturge-Weber syndrome. *Practical Neurology*. 1 juin 2009;9(3):169-71.
115. Desai S, Glasier C. Sturge–Weber Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 31 août 2017;377(9):e11.
116. Baheti NN, Krishnan S, Thomas B, Kesavadas C, Radhakrishnan A. Stroke-like episodes in Sturge-Weber syndrome. *Neurol India*. oct 2010;58(5):797-9.
117. Ito H, Mori K, Kagami S. Neuroimaging of stroke-like episodes in MELAS. *Brain and Development*. avr 2011;33(4):283-8.

118. Arigliani M, Bravar G, Cricchiutti G, D'Agostini S, Cogo P. A Cerebral Infarction in a Girl With Sturge-Weber Syndrome. *Pediatric Neurology*. nov 2016;64:99-100.
119. Kobylecki C, Jones M, Williams T, Gerhard A. Reversible increases in cortical diffusion-weighted MR signal in a patient with Sturge-Weber syndrome and subacute hemiplegia. *Journal of Neurology*. nov 2011;258(11):2095-6.
120. Finsterer J, Wakil SM. Stroke-like episodes, peri-episodic seizures, and MELAS mutations. *European Journal of Paediatric Neurology*. nov 2016;20(6):824-9.
121. Kumar KR, Hon K, Schultz D, Agzarian MJ, Jones DN, Thyagarajan D. Transient Changes on Brain Magnetic Resonance Imaging in a Patient With Sturge-Weber Syndrome Presenting With Hemiparesis: *The Neurologist*. nov 2009;15(6):351-4.
122. Dolkart LA, Bhat M. Sturge-Weber syndrome in pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. sept 1995;173(3):969-71.
123. Aguglia U, Latella MA, Cafarelli F, Le Piane E, Gangemi A, Labate A, et al. Spontaneous obliteration of MRI-silent cerebral angiomatosis revealed by CT angiography in a patient with Sturge-Weber syndrome. *Journal of the Neurological Sciences*. janv 2008;264(1-2):168-72.
124. Nakajima M, Sugano H, Iimura Y, Higo T, Nakanishi H, Shimoji K, et al. Sturge-Weber syndrome with spontaneous intracerebral hemorrhage in childhood. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*. janv 2014;13(1):90-3.
125. Chonan M, Suzuki Y, Haryu S, Mashiyama S, Tominaga T. Sturge-Weber syndrome with intracerebral hemorrhage: a case report. *SpringerPlus* [Internet]. déc 2016 [cité 30 sept 2018];5(1). Disponible sur: <http://springerplus.springeropen.com/articles/10.1186/s40064-016-3439-z>
126. Anderson FH, Duncan GW. Sturge-Weber Disease With Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*. juill 1974;5(4):509-11.
127. Slasky SE, Shinnar S, Bello JA. Sturge-Weber Syndrome: Deep Venous Occlusion and the Radiologic Spectrum. *Pediatric Neurology*. nov 2006;35(5):343-7.
128. Ahmed Z, Prayson RA. Angiomatous meningioma in Sturge-Weber syndrome. *Journal of Clinical Neuroscience*. juin 2015;22(6):1066-8.
129. Nishino K, Ito Y, Sorimachi T, Shimbo J, Fujii Y. Sturge-Weber syndrome associated with arteriovenous malformation in a patient presenting with progressive brain edema and cyst formation. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*. mai 2010;5(5):529-34.
130. Bae I-S, Yi H-J, Lee YJ. Multifocal arteriovenous malformations and facial nevus without leptomeningeal angioma: a variant form of Sturge-Weber syndrome? A case report and review of the literatures. *Child's Nervous System*. févr 2013;29(2):311-5.
131. Saroj G, Gangwar A, Dhillon JK. Hypothyroidism and Sturge-Weber Syndrome associated with Bilateral Port-wine Nevus. *Marwah N, éditeur. International Journal of Clinical Pediatric Dentistry*. 2016;9:82-5.
132. Kota SK, Meher LK, Kota SK, Jammula S, Krishna SVS, Modi KD. Sturge-Weber syndrome: presentation with partial hypopituitarism. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* [Internet]. 1 janv 2012 [cité 30 sept 2018];25(7-8). Disponible sur: <https://www.degruyter.com/view/j/jpem.2012.25.issue-7-8/jpem-2012-0056/jpem-2012-0056.xml>
133. Comi AM, Bellamkonda S, Ferenc LM, Cohen BA, Germain-Lee EL. Central Hypothyroidism and Sturge-Weber Syndrome. *Pediatric Neurology*. juill 2008;39(1):58-62.
134. Miller RS. Growth hormone deficiency in Sturge-Weber syndrome. *Archives of Disease in Childhood*. 11 janv 2006;91(4):340-1.
135. Bachur CD, Comi AM, Germain-Lee EL. Partial Hypopituitarism in Patients With Sturge-Weber Syndrome. *Pediatric Neurology*. sept 2015;53(3):e5-6.
136. Javaid U, Ali MH, Jamal S, Butt NH. Pathophysiology, diagnosis, and management of glaucoma associated with Sturge-Weber syndrome. *International Ophthalmology* [Internet]. 7 janv 2017 [cité 30 sept 2018]; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s10792-016-0412-3>
137. Abdolrahimzadeh S, Scavella V, Felli L, Cruciani F, Contestabile MT, Recupero SM. Ophthalmic Alterations in the Sturge-Weber Syndrome, Klippel-Trenaunay Syndrome, and the Phakomatosis Pigmentovascularis: An Independent Group of Conditions? *BioMed Research International*. 2015;2015:1-11.
138. Su W-W. Acute primary angle-closure in Sturge-Weber syndrome. *American Journal of Ophthalmology Case Reports*. juin 2018;10:101-4.
139. Maslin JS, Dorairaj SK, Ritch R. Sturge-Weber Syndrome (Encephalotrigeminal Angiomatosis): Recent Advances and Future Challenges. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*. 2014;3(6):361-7.

140. Wirth M, Bazard M-C, Schmitt E, Rouabah M, Hascoët J-M. Atteintes ophtalmologiques de l'enfance dans le cadre du syndrome de Sturge-Weber-Krabbe. *Archives de Pédiatrie*. janv 2017;24(1):36-40.
141. Koenraads Y, van Egmond-Ebbeling MB, de Boer JH, Imhof SM, Braun KPJ, Porro GL, et al. Visual outcome in Sturge-Weber syndrome: a systematic review and Dutch multicentre cohort. *Acta Ophthalmologica*. nov 2016;94(7):638-45.
142. Nema N, Jain J, Porwal V. A rare presentation of bilateral Sturge-Weber syndrome. *Oman Journal of Ophthalmology*. 2014;7(1):46.
143. Bandyopadhyay S, Bhattacharjee I, Ghosh S, Mondal K. Bilateral Sturge-Weber syndrome presenting with early onset convulsion and high myopia. *Oman Journal of Ophthalmology*. 2015;8(1):78.
144. Maruani A. Syndrome de Sturge-Weber. *La Presse Médicale*. avr 2010;39(4):482-6.
145. Lambiase A, Mantelli F, Bruscolini A, La Cava M, Abdolrahimzadeh S. Ocular manifestations of Sturge-Weber syndrome: pathogenesis, diagnosis, and management. *Clinical Ophthalmology*. mai 2016;8:71.
146. Barreau M, Domp Martin A. Anomalies vasculaires superficielles : malformations vasculaires. 2017;10.
147. Hook KP. Cutaneous vascular anomalies in the neonatal period. *Seminars in Perinatology*. févr 2013;37(1):40-8.
148. Item 223 – Angiomes cutanés. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. oct 2012;139(11):A185-91.
149. Enjolras O. Angiomes et angiomatoses. *La Presse Médicale*. avr 2010;39(4):454-6.
150. Uram M, Zubillaga C. The cutaneous manifestations of Sturge-Weber syndrome. *J Clin Neuroophthalmol*. déc 1982;2(4):245-8.
151. Dymerska M, Kirkorian AY, Offermann EA, Lin DD, Comi AM, Cohen BA. Size of Facial Port-Wine Birthmark May Predict Neurologic Outcome in Sturge-Weber Syndrome. *The Journal of Pediatrics*. sept 2017;188:205-209.e1.
152. Chen L, Wu J, Xu M, Chen N, Yang Y. Sturge-Weber Syndrome. *Annals of Dermatology*. 2011;23(4):551.
153. Kasinathan A, Saini AG, Vyas S, Singhi P. Angiodysplastic Sturge Weber syndrome. *BMJ Case Reports*. 18 janv 2018;bcr-2017-222869.
154. Shaikh SM, Goswami M, Singh S, Singh D. Sturge-Weber syndrome – A case report. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*. janv 2015;5(1):53-6.
155. Tripathi AK, Kumar V, Dwivedi R, Saimbi CS. Sturge-Weber syndrome: oral and extra-oral manifestations. *Case Reports*. 12 mars 2015;2015(mar12 1):bcr2014207663-bcr2014207663.
156. Nidhi C, Anuj C. Sturge Weber Syndrome: An Unusual Case with Multisystem Manifestations. *Ethiopian Journal of Health Sciences*. 30 mars 2016;26(2):187.
157. Neerupakam M. Sturge Weber Syndrome: A Case Study. *JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH* [Internet]. 2017 [cité 30 sept 2018]; Disponible sur: http://jcdr.net/article_fulltext.asp?issn=0973-709x&year=2017&volume=11&issue=5&page=ZD12&issn=0973-709x&id=9891
158. Hassan S. Sturge-Weber syndrome: Continued vigilance is needed. 15(2):8.
159. İnan C, Marcus J. Sturge-Weber syndrome: report of an unusual cutaneous distribution. *Brain and Development*. janv 1999;21(1):68-70.
160. Wong SW, Kyaw L, Ong LC, Zulfiqar AM. Sturge-Weber syndrome without facial nevus: An unusual cause of neonatal seizures: Sturge-Weber syndrome without facial nevus. *Journal of Paediatrics and Child Health*. avr 2011;47(4):237-9.
161. Zanzmera P, Shah V, Patel T. Diagnostic dilemma: Sturge-Weber syndrome, without facial nevus. *Journal of Neurosciences in Rural Practice*. 2015;6(1):105.
162. Siri L, Giordano L, Accorsi P, Cossu M, Pinelli L, Tassi L, et al. Clinical features of Sturge-Weber syndrome without facial nevus: Five novel cases. *European Journal of Paediatric Neurology*. janv 2013;17(1):91-6.
163. Kim W, Kim J-S, An J-Y, Lee S-J, Chung S-R, Kim Y-I, et al. Sturge-Weber syndrome, without a facial port-wine stain, with epilepsy onset in the fifth decade. :2.
164. Jacobs AH, Walton RG. THE INCIDENCE OF BIRTHMARKS IN THE NEONATE: Obstetrical & Gynecological Survey. févr 1977;32(2):94-5.
165. Hagen SL, Grey KR, Korta DZ, Kelly KM. Quality of life in adults with facial port-wine stains. *Journal of the American Academy of Dermatology*. avr 2017;76(4):695-702.
166. Marks L, Shankar H. Missed diagnosis of Sturge-Weber syndrome: sequelae in adulthood. *Aust Fam Physician*. nov 2014;43(11):787-8.
167. Zallmann M, Leventer RJ, Mackay MT, Ditchfield M, Bekhor PS, Su JC. Screening for Sturge-Weber syndrome: A state-of-the-art review. *Pediatric Dermatology*. janv 2018;35(1):30-42.

168. Ch'ng S, Tan ST. Facial port-wine stains – clinical stratification and risks of neuro-ocular involvement. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. août 2008;61(8):889-93.
169. Khaier A, Nischal KK, Espinosa M, Manoj B. Periocular Port Wine Stain: The Great Ormond Street Hospital Experience. *Ophthalmology*. nov 2011;118(11):2274-2278.e1.
170. Piram M, Lorette G, Sirinelli D, Herbreteau D, Giraudeau B, Maruani A. Sturge-Weber Syndrome in Patients with Facial Port-Wine Stain: Facial Port-Wine Stains and Seizure. *Pediatric Dermatology*. janv 2012;29(1):32-7.
171. Melancon JM, Dohil MA, Eichenfield LF. Facial Port-Wine Stain: When to Worry?: Commentary. *Pediatric Dermatology*. janv 2012;29(1):131-3.
172. Waelchli R, Aylett SE, Robinson K, Chong WK, Martinez AE, Kinsler VA. New vascular classification of port-wine stains: improving prediction of Sturge-Weber risk. *British Journal of Dermatology*. oct 2014;171(4):861-7.
173. Dutkiewicz A-S, Ezzedine K, Mazereeuw-Hautier J, Lacour J-P, Barbarot S, Vabres P, et al. A prospective study of risk for Sturge-Weber syndrome in children with upper facial port-wine stain. *Journal of the American Academy of Dermatology*. mars 2015;72(3):473-80.
174. Sattur AP, Goyal M. Sturge-Weber angiomatosis. *The Lancet*. oct 2011;378(9802):1580.
175. Comi AM. Advances in Sturge-Weber syndrome: Current Opinion in Neurology. *avr 2006;19(2):124-8.*
176. Martí-Bonmati L, Menor F, Poyatos C, Cortina H. Diagnosis of Sturge-Weber syndrome: comparison of the efficacy of CT and MR imaging in 14 cases. *American Journal of Roentgenology*. avr 1992;158(4):867-71.
177. Sebti G, Mrani Zentar A, Alj S, Ouali Idrissi M, Cherif Idrissi N. Les calcifications cérébrales : du normal au pathologique. *Feuillets de Radiologie*. oct 2016;56(5):297-306.
178. Ragupathi S, Reddy AK, Jayamohan AE, Lakshmanan PM. Sturge-Weber syndrome: CT and MRI illustrations. *Case Reports*. 9 nov 2014;2014(nov09 1):bcr2014205743-bcr2014205743.
179. Ukkola-Pons E, Barberot-de Laubrière C, Calcina P, Ricard D. Sémiologie radiologique du syndrome de Sturge-Weber. *Pratique Neurologique - FMC*. févr 2016;7(1):64-6.
180. Trichard M, Léautaud A, Bednarek N, Mac-Caby G, Cardini-Poirier S, Motte J, et al. L'imagerie par résonance magnétique dans l'exploration des épilepsies de l'enfant. *Archives de Pédiatrie*. mai 2012;19(5):509-22.
181. Zallmann M, Mackay MT, Leventer RJ, Ditchfield M, Bekhor PS, Su JC. Retrospective review of screening for Sturge-Weber syndrome with brain magnetic resonance imaging and electroencephalography in infants with high-risk port-wine stains. *Pediatric Dermatology*. sept 2018;35(5):575-81.
182. Louati H, Harguem S, Douira W, Ben Hassine L, Lahmar L, Ammar I, et al. Neuro-imagerie des phacomatoses. *Feuillets de Radiologie*. avr 2016;56(2):85-96.
183. Elster AD, Chen MYM. MR Imaging of Sturge-Weber Syndrome: Role of Gadopentetate Dimeglumine and Gradient-Echo Techniques. 1990;5.
184. Widdess-Walsh P, Friedman NR. Left-Sided Facial Nevus With Contralateral Leptomeningeal Angiomatosis in a Child With Sturge-Weber Syndrome: Case Report. *Journal of Child Neurology*. avr 2003;18(4):304-5.
185. Comi AM, Fischer R, Kossoff EH. Encephalofacial Angiomas sparing the Occipital Lobe and Without Facial Nevus: On the Spectrum of Sturge-Weber Syndrome Variants? *Journal of Child Neurology*. janv 2003;18(1):35-8.
186. Dilber C, Tasdemir HA, Dagdemir A, Incesu L, Odaci E. Sturge-weber syndrome involved frontoparietal region without facial nevus. *Pediatric Neurology*. mai 2002;26(5):387-90.
187. Cagneaux M, Caron S, Auvin S, Soto Ares G. [Bilateral Sturge-Weber syndrome]. *J Neuroradiol*. déc 2009;36(5):305-6.
188. Adams ME, Aylett SE, Squier W, Chong W. A Spectrum of Unusual Neuroimaging Findings in Patients with Suspected Sturge-Weber Syndrome. *American Journal of Neuroradiology*. févr 2009;30(2):276-81.
189. Arulrajah S, Ertan G, M. Comi A, Tekes A, L. Lin D, A.G.M. Huisman T. MRI with diffusion-weighted imaging in children and young adults with simultaneous supra- and infratentorial manifestations of Sturge-Weber syndrome. *Journal of Neuroradiology*. mars 2010;37(1):51-9.
190. Bovo R, Castiglione A, Ciorba A, Borrelli M, Martini A. Hearing impairment in the Sturge-Weber syndrome. *European Journal of Clinical Investigation*. sept 2009;39(9):837-8.
191. Vézina G. Neuroimaging of phacomatoses: overview and advances. *Pediatric Radiology*. sept 2015;45(S3):433-42.

192. Pilli VK, Behen ME, Hu J, Xuan Y, Janisse J, Chugani HT, et al. Clinical and metabolic correlates of cerebral calcifications in Sturge-Weber syndrome. *Developmental Medicine & Child Neurology*. sept 2017;59(9):952-8.
193. Hakim A, Aguiar de Sousa D. Brush sign in Sturge-Weber syndrome. *Pediatric Radiology*. juin 2018;48(6):895-6.
194. Pilli VK, Chugani HT, Juhász C. Enlargement of deep medullary veins during the early clinical course of Sturge-Weber syndrome. *Neurology*. 3 janv 2017;88(1):103-5.
195. Portilla P, Husson B, Lasjaunias P, Landrieu P. Sturge-Weber Disease with Repercussion on the Prenatal Development of the Cerebral Hemisphere. :3.
196. Collettini F, Diederichs G, Gebauer B, Poellinger A. Sturge-Weber Syndrome. *Pediatric Neurosurgery*. 2011;47(1):80-80.
197. Whitehead MT, Vezina G. Osseous intramedullary signal alteration and enhancement in Sturge-Weber syndrome: an early diagnostic clue. *Neuroradiology*. avr 2015;57(4):395-400.
198. George U, Rathore S, Nittala P. MR demonstration of accelerated myelination in early sturge *Weber syndrome*. *Neurology India*. 2010;58(2):336.
199. Mentzel H-J, Dieckmann A, Fitzek C, Brandl U, Reichenbach JR, Kaiser WA. Early diagnosis of cerebral involvement in Sturge-Weber syndrome using high-resolution BOLD MR venography. *Pediatric Radiology*. janv 2005;35(1):85-90.
200. Chugani HT, Mazziotta JC, Phelps ME. Sturge-weber syndrome: A study of cerebral glucose utilization with positron emission tomography. *The Journal of Pediatrics*. févr 1989;114(2):244-53.
201. Lin DDM, Barker PB, Kraut MA, Comi A. Early Characteristics of Sturge-Weber Syndrome Shown by Perfusion MR Imaging and Proton MR Spectroscopic Imaging. 2003;4.
202. Wu J, Tarabishy B, Hu J, Miao Y, Cai Z, Xuan Y, et al. Cortical calcification in sturge-weber syndrome on MRI-SWI: Relation to brain perfusion status and seizure severity. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. oct 2011;34(4):791-8.
203. Miao Y, Juhász C, Wu J, Tarabishy B, Lang Z, Behen ME, et al. Clinical Correlates of White Matter Blood Flow Perfusion Changes in Sturge-Weber Syndrome: A Dynamic MR Perfusion-Weighted Imaging Study. *American Journal of Neuroradiology*. août 2011;32(7):1280-5.
204. Yu T-W, Liu H-M, Lee W-T. The correlation between motor impairment and cerebral blood flow in Sturge-Weber syndrome. *European Journal of Paediatric Neurology*. mars 2007;11(2):96-103.
205. Lin DDM, Barker PB, Hatfield LA, Comi AM. Dynamic MR perfusion and proton MR spectroscopic imaging in sturge-weber syndrome: Correlation with neurological symptoms. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. août 2006;24(2):274-81.
206. Alkonyi B, Chugani HT, Muzik O, Chugani DC, Sundaram SK, Kupsy WJ, et al. Increased L-[1-11C] Leucine Uptake in the Leptomeningeal Angioma of Sturge-Weber Syndrome: A PET Study. *Journal of Neuroimaging*. avr 2012;22(2):177-83.
207. Juhász C, Batista CEA, Chugani DC, Muzik O, Chugani HT. Evolution of cortical metabolic abnormalities and their clinical correlates in Sturge-Weber syndrome. *European Journal of Paediatric Neurology*. sept 2007;11(5):277-84.
208. Lin DDM, Barker PB. Neuroimaging of Phakomatoses. *Seminars in Pediatric Neurology*. mars 2006;13(1):48-62.
209. Batista CEA, Chugani HT, Hu J, Haacke EM, Behen ME, Helder EJ, et al. Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging Detects Abnormalities in Normal-Appearing Frontal Lobe of Patients With Sturge-Weber Syndrome. *Journal of Neuroimaging*. juill 2008;18(3):306-13.
210. Sassower K, Duchowny M, Jayakar P, Resnick T, Levin B, Alvarez L, et al. EEG evaluation of children with Sturge-Weber syndrome and epilepsy. *Journal of Epilepsy*. janv 1994;7(4):285-9.
211. Vansweden B, Dumonradermecker M, Radermecker F. L'électroencéphalogramme dans les phacomatoses. *Revue d'Electroencéphalographie et de Neurophysiologie Clinique*. oct 1980;10(4):299-318.
212. Bar C, Kaminska A, Nabbout R. Spikes might precede seizures and predict epilepsy in children with Sturge-Weber syndrome: A pilot study. *Epilepsy Research*. juill 2018;143:75-8.
213. Imura Y, Sugano H, Nakajima M, Higo T, Suzuki H, Nakanishi H, et al. Analysis of Epileptic Discharges from Implanted Subdural Electrodes in Patients with Sturge-Weber Syndrome. *Najbauer J, éditeur. PLOS ONE*. 7 avr 2016;11(4):e0152992.
214. Hatfield LA, Crone NE, Kossoff EH, Ewen JB, Pyzik PL, Lin DDM, et al. Quantitative EEG Asymmetry Correlates with Clinical Severity in Unilateral Sturge-Weber Syndrome. *Epilepsia [Internet]*. janv 2007 [cité 30 sept 2018];48(1). Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1528-1167.2006.00630.x>

215. Ewen JB, Kossoff EH, Crone NE, Lin DDM, Lakshmanan BM, Ferenc LM, et al. Use of quantitative EEG in infants with port-wine birthmark to assess for Sturge–Weber brain involvement. *Clinical Neurophysiology*. août 2009;120(8):1433-40.
216. Zanconato G, Papadopoulos N, Lampugnani F, Caloi E, Franchi M. An uncomplicated pregnancy associated with Sturge–Weber angiomas. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. mars 2008;137(1):125-6.
217. Dolkart LA, Bhat M. Sturge-Weber syndrome in pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. sept 1995;173(3):969-71.
218. Tadrous R, Ni Mhuirchteagh R, McCaul C. Anaesthesia for caesarean section in a patient with Sturge–Weber syndrome following acute neurological deterioration. *International Journal of Obstetric Anesthesia*. juill 2011;20(3):259-62.
219. Aziz AS, Hui D, Chinnappa V, Aviv RI, Swartz RH. Successful Pregnancy, Epidural Anaesthesia, Labour, and Delivery in a Woman With Sturge-Weber Syndrome and Previous Hemispherectomy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. oct 2013;35(10):917-9.
220. Puttgen KB, Lin DDM. Neurocutaneous vascular syndromes. *Child's Nervous System*. oct 2010;26(10):1407-15.
221. Little H, Kamat D, Sivaswamy L. Common Neurocutaneous Syndromes. *Pediatric Annals*. 1 nov 2015;44(11):496-504.
222. Chernoff KA, Schaffer JV. Cutaneous and ocular manifestations of neurocutaneous syndromes. *Clinics in Dermatology*. mars 2016;34(2):183-204.
223. Ferrand-Sorbets S, Fohlen M, Taussig D, Bulteau C, Chipaux M, Polivka M, et al. Sturge-Weber syndrome et epilepsy: medical and surgical management. *Sang Thrombose Vaisseaux*. 2014;6(3):122–127.
224. Pereira de Godoy J, Fett-Conte A. Dominant inheritance and intra-familial variations in the association of Sturge-Weber and Klippel-Trenaunay-Weber syndromes. *Indian Journal of Human Genetics*. 2010;16(1):26.
225. Mandal R, Roy A, Ghosh S, Koley S. Sturge-Weber syndrome in association with Klippel-Trenaunay syndrome and phacomatosis pigmentovascularis type Iib. *Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology*. 2014;80(1):51.
226. Kentab AY. Klippel -Trenaunay and Sturge -Weber overlapping syndrome in a Saudi boy. 16(2):7.
227. Sakaguchi Y, Takenouchi T, Uehara T, Kishi K, Takahashi T, Kosaki K. Co-occurrence of Sturge-Weber syndrome and Klippel-Trenaunay-Weber syndrome phenotype: Consideration of the historical aspect. *American Journal of Medical Genetics Part A*. oct 2017;173(10):2831-3.
228. Gowda VK, Srinivasan VM, Srinivas SM, Chadaga H. A Rare Association of Sturge Weber Syndrome with Neurofibromatosis Type-1. *The Indian Journal of Pediatrics*. août 2018;85(8):703-4.
229. Değerliyurt A, Kantar A, Ceylaner S, Aysun S. Hypomelanosis of Ito and Sturge-Weber Syndrome Without Facial Nevus: An Association or a New Syndrome? *Pediatric Neurology*. mai 2009;40(5):395-7.
230. Recupero SM, Abdolrahimzadeh S, De Dominicis M, Mollo R. Sturge-Weber syndrome associated with naevus of Ota. *Eye*. mars 1998;12(2):212-3.
231. Lee H, Choi SS, Kim SS, Hong YJ. A case of glaucoma associated with Sturge-Weber syndrome and Nevus of Ota. *Korean J Ophthalmol*. juin 2001;15(1):48-53.
232. Yang Y, Guo X, Xu J, Ye Y, Liu X, Yu M. Phacomatosis Pigmentovascularis Associated With Sturge–Weber Syndrome, Ota Nevus, and Congenital Glaucoma: Medicine. juill 2015;94(26):e1025.
233. Finklea LB, Mohr MR, Warthan MM, Darrow DH, Williams JV. Two Reports of Phacomatosis Pigmentovascularis Type Iib, One in Association with Sturge-Weber Syndrome and Klippel-Trenaunay Syndrome: Brief Reports. *Pediatric Dermatology*. mai 2010;27(3):303-5.
234. Patil B, Sinha G, Nayak B, Sharma R, Kumari S, Dada T. Bilateral Sturge-Weber and Phacomatosis Pigmentovascularis with Glaucoma, an Overlap Syndrome. *Case Reports in Ophthalmological Medicine*. 2015;2015:1-3.
235. Ruggieri M, Praticò AD. Mosaic Neurocutaneous Disorders and Their Causes. *Seminars in Pediatric Neurology*. déc 2015;22(4):207-33.
236. Thiele EA, Granata T, Matricardi S, Chugani HT. Transition into adulthood: Tuberous sclerosis complex, Sturge-Weber syndrome, and Rasmussen encephalitis. *Epilepsia*. août 2014;55:29-33.
237. Comi A. Current Therapeutic Options in Sturge-Weber Syndrome. *Seminars in Pediatric Neurology*. déc 2015;22(4):295-301.
238. Kaplan EH, Kossoff EH, Bachur CD, Gholston M, Hahn J, Widlus M, et al. Anticonvulsant Efficacy in Sturge-Weber Syndrome. *Pediatric Neurology*. mai 2016;58:31-6.

239. Ville D, Enjolras O, Chiron C, Dulac O. Prophylactic antiepileptic treatment in Sturge–Weber disease. *Seizure*. avr 2002;11(3):145-50.
240. Falconer MA, Rushworth RG. Treatment of Encephalotrigeminal Angiomatosis (Sturge-Weber Disease) by Hemispherectomy. *Archives of Disease in Childhood*. 1 oct 1960;35(183):433-47.
241. Arzimanoglou AA, Andermann F, Aicardi J, Sainte-Rose C, Beaulieu M-A, Villemure J-G, et al. Sturge-Weber syndrome: Indications and results of surgery in 20 patients. *Neurology*. 28 nov 2000;55(10):1472-9.
242. Wiebe S, Berg AT. Big epilepsy surgery for little people: What's the full story on hemispherectomy? *Neurology*. 15 janv 2013;80(3):232-3.
243. Hata D. and successful focus resection in a case of Sturge-Weber syndrome. :4.
244. Bourgeois M, Crimmins DW, De Oliveira RS, Arzimanoglou A, Garnett M, Roujeau T, et al. Surgical treatment of epilepsy in Sturge–Weber syndrome in children. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*. janv 2007;106(1):20-8.
245. Tuxhorn IEB, Pannek HW. Epilepsy surgery in bilateral Sturge-Weber syndrome. *Pediatric Neurology*. mai 2002;26(5):394-7.
246. Kossoff EH, Borsage JL, Comi AM. A pilot study of the modified Atkins diet for Sturge–Weber syndrome. *Epilepsy Research*. déc 2010;92(2-3):240-3.
247. Kaplan EH, Offermann EA, Sievers JW, Comi AM. Cannabidiol Treatment for Refractory Seizures in Sturge-Weber Syndrome. *Pediatric Neurology*. juin 2017;71:18-23.e2.
248. Bay MJ, Kossoff EH, Lehmann CU, Zabel TA, Comi AM. Survey of Aspirin Use in Sturge-Weber Syndrome. *Journal of Child Neurology*. juin 2011;26(6):692-702.
249. Maria BL, Neufeld JA, Rosainz LC, Drane WE, Quisling RG, Ben-David K, et al. Central Nervous System Structure and Function in Sturge-Weber Syndrome: Evidence of Neurologic and Radiologic Progression. *Journal of Child Neurology*. déc 1998;13(12):606-18.
250. Lance EI, Sreenivasan AK, Zabel TA, Kossoff EH, Comi AM. Aspirin Use in Sturge-Weber Syndrome: Side Effects and Clinical Outcomes. *Journal of Child Neurology*. févr 2013;28(2):213-8.
251. Nomura S, Shimakawa S, Fukui M, Tanabe T, Tamai H. Lamotrigine for intractable migraine-like headaches in Sturge–Weber syndrome. *Brain and Development*. mai 2014;36(5):399-401.
252. Kavanaugh B, Sreenivasan A, Bachur C, Papazoglou A, Comi A, Zabel TA. Intellectual and adaptive functioning in Sturge-Weber Syndrome. *Child Neuropsychology*. 17 août 2016;22(6):635-48.
253. Dorairaj S, Ritch R. Encephalotrigeminal Angiomatosis (Sturge-Weber Syndrome, Klippel-Trenaunay-Weber Syndrome): A Review. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*. 2012;1(4):226-34.
254. Leaute-Labreze C. Pulsed dye laser for Sturge-Weber syndrome. *Archives of Disease in Childhood*. 1 nov 2002;87(5):434-5.
255. Reddy K, Brightman L, Geronemus R. Laser treatment of port-wine stains. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. janv 2015;27.
256. Eivazi B, Roessler M, Pfütznner W, Teymoortash A, Werner JA, Happle R. Port-wine stains are more than skin-deep! Expanding the spectrum of extracutaneous manifestations of nevi flammei of the head and neck. *European Journal of Dermatology*. 20123-4;(2):246–251.
257. Huikeshoven M. Redarkening of Port-Wine Stains 10 Years after Pulsed-Dye–Laser Treatment. *The New England Journal of Medicine*. 2007;6.
258. Nelson JS, Jia W, Phung TL, Mihm MC. Observations on enhanced port wine stain blanching induced by combined pulsed dye laser and rapamycin administration. *Lasers in Surgery and Medicine*. déc 2011;43(10):939-42.
259. Marqués L, Núñez-Córdoba JM, Aguado L, Pretel M, Boixeda P, Nagore E, et al. Topical rapamycin combined with pulsed dye laser in the treatment of capillary vascular malformations in Sturge-Weber syndrome: Phase II, randomized, double-blind, intraindividual placebo-controlled clinical trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*. janv 2015;72(1):151-158.e1.
260. Yamaguchi K, Lonic D, Chen C, Lo L-J. Correction of Facial Deformity in Sturge–Weber Syndrome: Plastic and Reconstructive Surgery - Global Open. août 2016;4(8):e843.
261. 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: Definition of Drug Resistant Epilepsy. *Epilepsia*. 3 nov 2009;51(6):1069-77.
262. Enjolras O, Riche MC, Merland JJ. Facial port-wine stains and Sturge-Weber syndrome. *Pediatrics*. juill 1985;76(1):48-51.
263. Nabbout R, Juhász C. Sturge–Weber syndrome. In: *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2013 [cité 30 sept 2018]. p. 315-21. Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444528919000373>

264. Ohno K, Saito Y, Togawa M, Shinohara Y, Ito T, Sugano H, et al. Evolution of a symptomatic diffuse developmental venous anomaly with progressive cerebral atrophy in an atypical case of Sturge-Weber syndrome. *Brain and Development*. sept 2015;37(8):817-21.
265. Griffiths PD, Coley SC, Romanowski CAJ, Hodgson T, Wilkinson ID. Contrast-Enhanced Fluid-Attenuated Inversion Recovery Imaging for Leptomeningeal Disease in Children. 2003;5.
266. Fischbein NJ, Barkovich AJ, Wu Y, Berg BO. Sturge-Weber syndrome with no leptomeningeal enhancement on MRI. *Neuroradiology*. 18 mars 1998;40(3):177-80.
267. Baselga E. Sturge-Weber syndrome. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*. juin 2004;23(2):87-98.
268. Ferrari L, Coppi E, Caso F, Santangelo R, Politi LS, Martinelli V, et al. Sturge-Weber syndrome with an unusual onset in the sixth decade: a case report. *Neurological Sciences*. août 2012;33(4):949-50.
269. Traub R, Riley C, Horvath S. Teaching NeuroImages: Sturge-Weber syndrome presenting in a 58-year-old woman with seizures. *Neurology*. 21 sept 2010;75(12):e52-e52.
270. Sujansky E, Conradi S. Sturge-Weber Syndrome: Age of Onset of Seizures and Glaucoma and the Prognosis for Affected Children. *Journal of Child Neurology*. janv 1995;10(1):49-58.
271. Garcia JC, Roach ES, McLean WT. Recurrent thrombotic deterioration in the Sturge-Weber syndrome. *Childs Brain*. 1981;8(6):427-33.
272. Dora B, Balkan S. Sporadic Hemiplegic Migraine and Sturge-Weber Syndrome. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. févr 2001;41(2):209-10.
273. Fisher CM. Transient Paralytic Attacks of Obscure Nature: The Question of Non-Convulsive Seizure Paralysis. *Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien des Sciences Neurologiques*. août 1978;5(03):267-73.
274. Villani F, D'Amico D, Pincherle A, Tullo V, Chiapparini L, Bussone G. Prolonged Focal Negative Motor Seizures: A Video-EEG Study. *Epilepsia*. nov 2006;47(11):1949-52.
275. Arzimanoglou A, Aicardi J. The epilepsy of Sturge-Weber syndrome: Clinical features and treatment in 23 patients. *Acta Neurologica Scandinavica*. nov 1992;86(S140):18-22.
276. Tata G, Guveli BT, Dortcan N, Cokar O, Kurucu H, Demirbilek V, et al. Panayiotopoulos syndrome and symptomatic occipital lobe epilepsy of childhood: a clinical and EEG study. *Epileptic Disorders*. juin 2014;(2):197-202.
277. Italiano D, Grugno R, Calabrò RS, Bramanti P, Maria FD, Ferlazzo E. Recurrent occipital seizures misdiagnosed as status migrainosus. *Epileptic Disorders*. juin 2011;(2):197-201.
278. Kuzniecky R. Symptomatic Occipital Lobe Epilepsy. *Epilepsia*. avr 1998;39(s4):S24-31.
279. Baulac M. MTLE with hippocampal sclerosis in adult as a syndrome. *Revue Neurologique*. mars 2015;171(3):259-66.
280. Baulac S, Gourfinkel-An I, Nabbout R, Huberfeld G, Serratosa J, Leguern E, et al. Fever, genes, and epilepsy. *The Lancet Neurology*. juill 2004;3(7):421-30.
281. French JA, Williamson PD, Thadani VM, Darcey TM, Mattson RH, Spencer SS, et al. Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: I. Results of history and physical examination. *Annals of Neurology*. déc 1993;34(6):774-80.
282. Hamelin S, Depaulis A. Revisiting hippocampal sclerosis in mesial temporal lobe epilepsy according to the "two-hit" hypothesis. *Revue Neurologique*. mars 2015;171(3):227-35.
283. Isnard J, Bourdillon P. Morphological imaging of the hippocampus in epilepsy. *Revue Neurologique*. mars 2015;171(3):298-306.
284. Jan MM, Sadler M, Rahey SR. Electroencephalographic Features of Temporal Lobe Epilepsy. *The Canadian Journal of Neurological Sciences*. juill 2010;37(04):439-48.
285. Blümcke I, Thom M, Aronica E, Armstrong DD, Bartolomei F, Bernasconi A, et al. International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: A Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods. *Epilepsia*. juill 2013;54(7):1315-29.
286. Namer IJ, Battaglia F, Hirsch E, Constantinesco A, Marescaux C. Subtraction Ictal SPECT Co-registered to MRI (SISCOM) in Sturge-Weber Syndrome: Clinical Nuclear Medicine. *Journal of Nuclear Medicine*. janv 2005;30(1):39-40.
287. Limotai C, Go CY, Baba S, Okanari K, Ochi A, Rutka JT, et al. Steal phenomenon in Sturge-Weber syndrome imitating an ictal electroencephalography change in the contralateral hemisphere: report of 2 cases. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*. août 2015;16(2):212-6.
288. Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG, Mayer SA. Treatment of Refractory Status Epilepticus with Pentobarbital, Propofol, or Midazolam: A Systematic Review. *Epilepsia*. 19 mars 2002;43(2):146-53.
289. Reznik M, Berger K, Claassen J. Comparison of Intravenous Anesthetic Agents for the Treatment of Refractory Status Epilepticus. *Journal of Clinical Medicine*. 19 mai 2016;5(5):54.

290. Holtkamp M. Pharmacotherapy for Refractory and Super-Refractory Status Epilepticus in Adults. *Drugs*. mars 2018;78(3):307-26.
291. Khanna P, Ray BR, Govindrajan SR, Sinha R, Chandralekha, Talawar P. Anesthetic management of pediatric patients with Sturge–Weber syndrome: our experience and a review of the literature. *Journal of Anesthesia*. déc 2015;29(6):857-61.
292. Batra RK, Gulaya V, Madan R, Trikha A. Anaesthesia and the Sturge-Weber syndrome. *Canadian Journal of Anaesthesia*. févr 1994;41(2):133-6.
293. Kim DW, Lee SK, Nam H, Chu K, Chung CK, Lee S-Y, et al. Epilepsy with dual pathology: Surgical treatment of cortical dysplasia accompanied by hippocampal sclerosis: Epilepsy with Dual Pathology. *Epilepsia*. 16 nov 2009;51(8):1429-35.
294. Cendes F, Cook MJ, Watson C, Andermann F, Fish DR, Shorvon SD, et al. Frequency and characteristics of dual pathology in patients with lesional epilepsy. *Neurology*. 1 nov 1995;45(11):2058-64.
295. Ho SS, Kuzniecky RI, Gilliam F, Faught E, Morawetz R. Temporal lobe developmental malformations and epilepsy: Dual pathology and bilateral hippocampal abnormalities. *Neurology*. 1 mars 1998;50(3):748-54.
296. Md IB, MRCPATH MT, Wiestler OD. Ammon's Horn Sclerosis: A Maldevelopmental Disorder Associated with Temporal Lobe Epilepsy. *Brain Pathology*. 5 avr 2006;12(2):199-211.
297. Eriksson SH, Nordborg C, Rydenhag B, Malmgren K. Parenchymal lesions in pharmaco-resistant temporal lobe epilepsy: dual and multiple pathology. *Acta Neurologica Scandinavica*. sept 2005;112(3):151-6.
298. Briellmann RS, Wellard RM, Jackson GD. Seizure-associated Abnormalities in Epilepsy: Evidence from MR Imaging. *Epilepsia*. mai 2005;46(5):760-6.
299. Mueller SG, Laxer KD, Cashdollar N, Lopez RC, Weiner MW. Spectroscopic evidence of hippocampal abnormalities in neocortical epilepsy. *European Journal of Neurology*. mars 2006;13(3):256-60.
300. Parmar H, Lim S-H, Tan NCK, Lim CCT. Acute symptomatic seizures and hippocampus damage: DWI and MRS findings. *Neurology*. 13 juin 2006;66(11):1732-5.
301. Nagata S, Rhoton AL, Barry M. Microsurgical anatomy of the choroidal fissure. *Surgical Neurology*. juill 1988;30(1):3-59.
302. Dohrmann GJ. The choroid plexus: A historical review. *Brain Research*. mars 1970;18(2):197-218.
303. Mortazavi MM, Griessenauer CJ, Adeeb N, Deep A, Shahripour RB, Loukas M, et al. The choroid plexus: a comprehensive review of its history, anatomy, function, histology, embryology, and surgical considerations. *Child's Nervous System*. févr 2014;30(2):205-14.
304. Tatu L, Vuillier F. Structure and Vascularization of the Human Hippocampus. In: Szabo K, Hennerici MG, éditeurs. *Frontiers of Neurology and Neuroscience* [Internet]. Basel: S. KARGER AG; 2014 [cité 30 sept 2018]. p. 18-25. Disponible sur: <https://www.karger.com/Article/FullText/356440>
305. Hussein S, Renella RR, Dietz H. Microsurgical anatomy of the anterior choroidal artery. :10.
306. Haller S, Vernooij MW, Kuijper JPA, Larsson E-M, Jäger HR, Barkhof F. Cerebral Microbleeds: Imaging and Clinical Significance. *Radiology*. avr 2018;287(1):11-28.
307. Greenberg SM, Charidimou A. Diagnosis of Cerebral Amyloid Angiopathy: Evolution of the Boston Criteria. *Stroke*. févr 2018;49(2):491-7.
308. Sharma R, Dearaugo S, Infeld B, O'Sullivan R, Gerraty RP. Cerebral amyloid angiopathy: Review of clinico-radiological features and mimics. *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology*. août 2018;62(4):451-63.
309. Udani V, Pujar S, Munot P, Maheshwari S, Mehta N. Natural History and Magnetic Resonance Imaging Follow-up in 9 Sturge-Weber Syndrome Patients and Clinical Correlation. *Journal of Child Neurology*. avr 2007;22(4):479-83.
310. Carrera E, Tononi G. Diaschisis: past, present, future. *Brain*. sept 2014;137(9):2408-22.
311. Baron JC, Rougemont D, Soussaline F, Bustany P, Crouzel C, Bousser MG, et al. Local Interrelationships of Cerebral Oxygen Consumption and Glucose Utilization in Normal Subjects and in Ischemic Stroke Patients: A Positron Tomography Study. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. juin 1984;4(2):140-9.
312. Pantano P, Baron JC, Samson Y, Bousser MG, Derouesne C, Comar D. CROSSED CEREBELLAR DIASCHISIS: FURTHER STUDIES. *Brain*. 1986;109(4):677-94.
313. Sommer WH, Bollwein C, Thierfelder KM, Baumann A, Janssen H, Ertl-Wagner B, et al. Crossed cerebellar diaschisis in patients with acute middle cerebral artery infarction: Occurrence and perfusion characteristics. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. avr 2016;36(4):743-54.

314. Strother MK, Buckingham C, Faraco CC, Arteaga DF, Lu P, Xu Y, et al. Crossed cerebellar diaschisis after stroke identified noninvasively with cerebral blood flow-weighted arterial spin labeling MRI. *European Journal of Radiology*. janv 2016;85(1):136-42.
315. Kang KM, Sohn C-H, Choi SH, Jung K-H, Yoo R-E, Yun TJ, et al. Detection of crossed cerebellar diaschisis in hyperacute ischemic stroke using arterial spin-labeled MR imaging. *Baron J-C, éditeur. PLOS ONE*. 21 mars 2017;12(3):e0173971.
316. Fu J, Chen W, Wu G, Cheng J, Wang M, Zhuge Q, et al. Whole-brain 320-detector row dynamic volume CT perfusion detected crossed cerebellar diaschisis after spontaneous intracerebral hemorrhage. *Neuroradiology*. févr 2015;57(2):179-87.
317. Kajimoto K, Oku N, Kimura Y, Kato H, Ra M, Kanai Y, et al. Crossed cerebellar diaschisis: a positron emission tomography study with L-[methyl-¹⁴C]methionine and 2-deoxy-2-[¹⁸F]fluoro-o-glucose. *Annals of Nuclear Medicine*. 2007;21(2):5.
318. Mewasingh L., Christiaens F, Aeby A, Christophe C, Dan B. Crossed cerebellar diaschisis secondary to refractory frontal seizures in childhood. *Seizure*. déc 2002;11(8):489-93.
319. Cole AJ. Status Epilepticus and Periictal Imaging. *Epilepsia*. juill 2004;45(s4):72-7.
320. Cianfoni A, Caulo M, Cerase A, Della Marca G, Falcone C, Di Lella GM, et al. Seizure-induced brain lesions: A wide spectrum of variably reversible MRI abnormalities. *European Journal of Radiology*. nov 2013;82(11):1964-72.
321. Miyazaki D, Fukushima K, Nakahara A, Kodaira M, Mochizuki K, Kaneko K, et al. Crossed Cerebellar Diaschisis in Status Epilepticus. *Internal Medicine*. 2016;55(12):1649-51.
322. Gold L, Lauritzen M. Neuronal deactivation explains decreased cerebellar blood flow in response to focal cerebral ischemia or suppressed neocortical function. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 28 mai 2002;99(11):7699-704.
323. Tien RD, Ashdown BC. Crossed cerebellar diaschisis and crossed cerebellar atrophy: correlation of MR findings, clinical symptoms, and supratentorial diseases in 26 patients. *American Journal of Roentgenology*. mai 1992;158(5):1155-9.
324. Hebant B, Louillet F, Verdure P, Le Couteux S, Bouchaud L. Peri-ictal transient MRI signal abnormalities with crossed cerebellar diaschisis due to status epilepticus. *Revue Neurologique [Internet]*. juill 2018 [cité 30 sept 2018]; Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0035378717306951>
325. Yoshikawa H, Fueki N, Sakuragawa N, Ito M, Iio M. Crossed cerebellar diaschisis in the sturge-weber syndrome. *Brain and Development*. janv 1990;12(5):535-7.
326. Evans AL. Cerebral Perfusion Abnormalities in Children With Sturge-Weber Syndrome Shown by Dynamic Contrast Bolus Magnetic Resonance Perfusion Imaging. *PEDIATRICS*. 1 juin 2006;117(6):2119-25.
327. Rupprecht S, Schwab M, Fitzek C, Witte OW, Terborg C, Hagemann G. Hemispheric hypoperfusion in postictal paresis mimics early brain ischemia. *Epilepsy Research*. mai 2010;89(2-3):355-9.
328. Yacoub HA, Fenstermacher N, Castaldo J. Postictal Todd's Paralysis Associated with Focal Cerebral Hypoperfusion on Magnetic Resonance Perfusion Studies. 8:3.
329. Farrell JS, Colangeli R, Wolff MD, Wall AK, Phillips TJ, George A, et al. Postictal hypoperfusion/hypoxia provides the foundation for a unified theory of seizure-induced brain abnormalities and behavioral dysfunction. *Epilepsia*. sept 2017;58(9):1493-501.
330. Shin RK, Moonis G, Imbesi SG. Transient Focal Leptomeningeal Enhancement in Sturge-Weber Syndrome. :3.
331. Luke RR, Malik SI, Hernandez AW, Donahue DJ, Perry MS. Atypical Imaging Evolution of Sturge-Weber Syndrome Without Facial Nevus. *Pediatric Neurology*. févr 2013;48(2):143-5.
332. Thomas AC, Zeng Z, Rivière J-B, O'Shaughnessy R, Al-Olabi L, St-Onge J, et al. Mosaic Activating Mutations in GNA11 and GNAQ Are Associated with Phakomatosis Pigmentovascularis and Extensive Dermal Melanocytosis. *Journal of Investigative Dermatology*. avr 2016;136(4):770-8.
333. Marler JJ. Increased Expression of Urinary Matrix Metalloproteinases Parallels the Extent and Activity of Vascular Anomalies. *PEDIATRICS*. 1 juill 2005;116(1):38-45.
334. Sreenivasan AK, Bachur CD, Lanier KE, Curatolo AS, Connors SM, Moses MA, et al. Urine vascular biomarkers in Sturge-Weber syndrome. *Vascular Medicine*. juin 2013;18(3):122-8.
335. Amirouchene-Angelozzi N, Nemati F, Gentien D, Nicolas A, Dumont A, Carita G, et al. Establishment of novel cell lines recapitulating the genetic landscape of uveal melanoma and preclinical validation of mTOR as a therapeutic target. *Molecular Oncology*. déc 2014;8(8):1508-20.

336. Ho AL, Musi E, Ambrosini G, Nair JS, Deraje Vasudeva S, de Stanchina E, et al. Impact of Combined mTOR and MEK Inhibition in Uveal Melanoma Is Driven by Tumor Genotype. Smalley K, éditeur. PLoS ONE. 10 juill 2012;7(7):e40439.
337. Onken MD, Makepeace CM, Kaltenbronn KM, Kanai SM, Todd TD, Wang S, et al. Targeting nucleotide exchange to inhibit constitutively active G protein α subunits in cancer cells. SCIENCE SIGNALING. 2018;12.
338. Mohammadipanah F, Salimi F. Potential biological targets for bioassay development in drug discovery of Sturge-Weber syndrome. Chemical Biology & Drug Design. févr 2018;91(2):359-69.
339. Comati A, Beck H, Halliday W, Snipes GJ, Plate KH, Acker T. Upregulation of Hypoxia-Inducible Factor (HIF)-1 α and HIF-2 α in Leptomeningeal Vascular Malformations of Sturge-Weber Syndrome. J Neuropathol Exp Neurol. 2007;66(1):12.

Titre : Syndrome de Sturge-Weber : une étude clinique, radiologique et électroencéphalographique d'une cohorte de dix patients adultes

Résumé :

Introduction : Le syndrome de Sturge-Weber (SWS) est un syndrome neurocutané rare lié à une mutation somatique dans le gène *GNAQ*, associant à des degrés divers des manifestations neurologiques, oculaires et cutanées. Les aspects neurologiques à l'âge adulte du SWS sont moins connus que chez l'enfant. L'objectif de ce travail est de décrire les symptômes et l'évolution au long cours d'une cohorte de patients adultes atteints d'un SWS. *Méthodes :* Nous avons inclus les adultes atteints d'un SWS suivis dans le service d'épileptologie de la Pitié-Salpêtrière entre 1987 et 2018. Leurs données cliniques, radiologiques et électroencéphalographiques (EEG) ont été recueillies de manière rétrospective. *Résultats :* Dix patients ont été inclus, d'âge moyen 50,1 ans. Tous sont épileptiques, l'âge moyen à la première crise étant de 12,1 ans. L'épilepsie est de sévérité variable. Les patients présentent également des céphalées (n=4), un déficit focal chronique (n=4), des troubles neuro-développementaux et cognitifs (n=6), des troubles psycho-comportementaux (n=4) et des épisodes pseudo-AVC (n=3). Leur imagerie montre un angiome leptoméningé (n=7), des calcifications cérébrales (n=8) et une atrophie cérébrale (n=10). Tous les patients ont un tracé EEG asymétrique. Un malade a été opéré d'une sclérose hippocampique. Tous les patients ont un angiome plan de la face et 6 d'entre eux présentent une atteinte ophtalmologique. *Conclusion :* Ce travail met l'accent sur les particularités évolutives et certaines caractéristiques rarement décrites des patients adultes atteints d'un SWS, syndrome pour lequel les découvertes génétiques récentes ouvrent de nouvelles perspectives thérapeutiques.

Mots clés :

syndrome de Sturge-Weber, GNAQ, épilepsie, angiome leptoméningé, imagerie par résonance magnétique, électroencéphalographie

Title : Sturge-Weber syndrome : clinical, radiological and electroencephalographic study of ten adults

Abstract :

Background : Sturge-Weber syndrome (SWS) is a rare neurocutaneous disorder related to a somatic mutation in *GNAQ* gene. It combines neurologic, ocular and cutaneous symptoms at varying degrees. Neurologic features of SWS in adulthood is less well described than during childhood. The goal of this work is to study symptoms and long-term evolution of adult patients with SWS. *Methods :* Adult patients with a diagnosis of SWS followed up in the Pitié-Salpêtrière epilepsy unit from 1987 to 2018 were included. Clinical, radiological and electroencephalographic (EEG) data were retrospectively collected. *Results :* Ten patients were included, with a mean age of 50,1 years. Epilepsy, of variable severity, is present in all patients and the mean age at first seizure is 12,1 years. Patients show also headaches (n=4), focal neurologic deficits (n=4), cognitive impairment (n=6), mood-behavioural disorders (n=4) and stroke-like episodes (n=3). Brain imaging show leptomeningeal enhancement (n=7), cerebral calcifications (n=8) and cerebral atrophy (n=10). All patients who underwent EEG display an asymmetry of background amplitude. One patient had surgery for hippocampal sclerosis. All patients display a port-wine stain. Ocular involvement is seen in 6 patients. *Conclusion :* This study emphasizes the evolutivity and some rare features in adult patients with SWS. Recent genetic insights in SWS may pave the way for therapeutic improvements.

Key words :

Sturge-Weber syndrome, GNAQ, epilepsy, leptomeningeal angioma, magnetic resonance imaging, electroencephalography

**Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'École de Médecine
75270 Paris cedex 06**