

Définition clinique pratique de l'épilepsie

*Robert S. Fisher, †Carlos Acevedo, ‡Alexis Arzimanoglou, §Alicia Bogacz, ¶J. Helen Cross, #Christian E. Elger, **Jerome Engel Jr, ††Lars Forsgren, ‡‡Jacqueline A. French, §§Mike Glynn, ¶¶Dale C. Hesdorffer, ##B.I. Lee, ***Gary W. Mathern, †††Solomon L. Moshé, ‡‡‡Emilio Perucca, §§§Ingrid E. Scheffer, ¶¶¶Torbjörn Tomson, ###Masako Watanabe et ****Samuel Wiebe

Epilepsia, 55(4):475–82, 2014

doi : 10.1111/epi.12550

RÉSUMÉ



Robert S. Fisher
Department of
Neurology &
Neurological
Sciences, Stanford
University School of
Medicine

Depuis 2005, l'épilepsie est définie de façon conceptuelle comme un trouble cérébral caractérisé par une prédisposition durable à générer des crises. En pratique, cette définition s'applique en général lorsque deux crises non provoquées surviennent à plus de 24 heures d'intervalle. L'International League Against Epilepsy (ILAE) (Ligue internationale contre l'épilepsie) a accepté les recommandations d'un groupe de travail modifiant la définition pratique dans des circonstances particulières ne répondant pas au critère des deux crises non provoquées. Le groupe de travail a proposé de considérer l'épilepsie comme une maladie cérébrale définie par l'une quelconque des manifestations suivantes : (1) survenue d'au moins deux crises non provoquées (ou réflexes) espacées de plus de 24 heures ; (2) survenue d'une crise non provoquée (ou réflexe) et probabilité de survenue de crises ultérieures au cours des 10 années suivantes similaire au risque général de récurrence (au moins 60 %) observé après deux crises non provoquées ; (3) diagnostic d'un syndrome épileptique. On considère l'épilepsie comme ayant été résolue chez les patients qui présentaient un syndrome épileptique âge-dépendant et ont désormais passé l'âge correspondant et chez ceux qui n'ont pas eu de crise au cours des 10 dernières années sans avoir pris d'antiépileptique depuis au moins 5 ans. La « résolution » n'est pas nécessairement identique au concept classique de « rémission » ou de « guérison ». Différentes définitions pratiques peuvent être conçues et utilisées à des fins spécifiques diverses. Cette définition révisée de l'épilepsie met ce terme en concordance avec son usage courant.

MOTS-CLÉS : épilepsie, crise épileptique, définition, non provoquée, récurrence.

Accepté le 3 janvier 2014.

*Department of Neurology & Neurological Sciences, Stanford University School of Medicine, Stanford, California, États-Unis ; †SCH, ex-Président de la Chilean League Against Epilepsy, Santiago, Chili ; ‡Service d'Épilepsie, sommeil et explorations fonctionnelles neuropédiatriques, Hospices Civils de Lyon (HCL) et Centre de recherche en neurosciences de Lyon (CRNL), Lyon, France ; §Instituto de Neurología, Hospital de Clínicas, Universidad Mayor de la República, Montevideo, Uruguay ; ¶UCL-Institute of Child Health, Great Ormond Street Hospital for Children, London & Young Epilepsy, Lingfield, Royaume-Uni ; #Department of Epileptology, University of Bonn Medical Centre, Bonn, Allemagne ; **Neurology, Neurobiology, and Psychiatry and Biobehavioral Sciences, UCLA Seizure Disorder Center, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, California, États-Unis ; ††Department of Pharmacology and Clinical Neuroscience/Neurology, Umeå University, Umeå, Suède ; ‡‡Department of Neurology, NYU School of Medicine, New York, New York, États-Unis ; §§CEO, Epilepsy Ireland, Dublin, Irlande ; ¶¶IGH Sergievsky Center and Department of Epidemiology, Columbia University, New York, New York, États-Unis ; ##Yonsei Epilepsy Research Institute, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Corée ; ***Departments of Neurosurgery and Psychiatry & BioBehavioral Medicine, Mattel Children's Hospital, David Geffen School of Medicine, University of California, Los Angeles, California, États-Unis ; †††Saul R. Korey Department of Neurology, Dominick P. Purpura Department of Neuroscience and Department of Pediatrics, Laboratory of Developmental Epilepsy, Montefiore/Einstein Epilepsy Management Center, Albert Einstein College of Medicine and Montefiore Medical Center, Bronx, New York, États-Unis ; ‡‡‡Department of Internal Medicine and Therapeutics University of Pavia and C. Mondino National Neurological Institute, Pavia, Italie ; §§§Departments of Medicine and Paediatrics, Florey Institute, Austin Health and Royal Children's Hospital, The University of Melbourne, Melbourne, Victoria, Australie ; ¶¶¶Department of Clinical Neuroscience, Karolinska Institute, Stockholm, Suède ; ###Department of Psychiatry, National Center of Neurology and Psychiatry, Tokyo, Japon ; et ****University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada

Correspondance à adresser à robert.fisher@stanford.edu

En 2005, un groupe de travail de l'International League Against Epilepsy (ILAE) (Ligue internationale contre l'épilepsie) a formulé une définition conceptuelle de la « crise épileptique » et de l'« épilepsie » (tableau 1)¹. Or les définitions conceptuelles peuvent être traduites en définitions opérationnelles (pratiques) dans des buts spécifiques.

L'ILAE a chargé un groupe de travail de formuler une définition opérationnelle de l'épilepsie à des fins de diagnostic clinique. Cet article résume les recommandations du groupe de travail, ainsi que les notes annexes et exemples de cas précisant les raisons d'être de ces recommandations et les quelques opinions divergentes. En décembre 2013, le Comité exécutif de l'ILAE a adopté ces recommandations comme représentant la position de l'ILAE.

Pourquoi modifier la définition de l'épilepsie, au risque de semer la confusion chez les patients, qui pourraient s'interroger sur la réalité de leur épilepsie ? Les épidémiologistes et autres chercheurs devraient décider s'il convient d'utiliser la nouvelle ou l'ancienne définition et comment ce changement pourrait affecter les tendances et comparaisons. Certaines règles et réglementations devraient peut-être être modifiées. Mais face à ces points négatifs potentiels, les aspects positifs de la réévaluation de la définition sont nombreux. La définition actuelle nécessite deux crises non provoquées séparées par un intervalle d'au moins 24 heures². Certains épileptologues reconnaissent et ressentent la nécessité de prendre en compte les circonstances à haut risque de crises ultérieures après une première crise non provoquée. À titre d'exemple, un groupe espagnol³ utilisant la méthode Delphi a voté avec un large consensus en faveur d'un traitement après une première crise dans cinq scénarios hypothétiques sur sept. Une décision de traitement n'est pas obligatoirement l'équivalent d'un diagnostic d'épilepsie, mais elle peut être considérée comme traduisant la conviction qu'il existe une prédisposition durable élevée à des crises ultérieures. À l'inverse, un diagnostic d'épilepsie n'implique pas nécessairement un traitement. La définition actuelle ne permet pas aux patients de considérer leur épilepsie comme résolue ; pourtant, de nombreux sujets matures ont pratiquement oublié leurs deux crises infantiles. Une définition doit correspondre à l'opinion des médecins et des patients et fusionner utilement avec d'autres considérations individuelles pour aider à prendre les décisions thérapeutiques.

DÉFINITION CLINIQUE PRATIQUE DE L'ÉPILEPSIE

Conceptuellement, il y a épilepsie après au moins une crise non provoquée, lorsqu'il existe un risque élevé de

Tableau 1. Définition conceptuelle de la crise et de l'épilepsie – rapport de 2005

Une crise épileptique est la présence transitoire de signes et/ou symptômes dus à une activité neuronale excessive ou synchrone anormale dans le cerveau.

L'épilepsie est un trouble cérébral caractérisé par une prédisposition durable à générer des crises épileptiques et par les conséquences neurobiologiques, cognitives, psychologiques et sociales de cette affection. La définition de l'épilepsie requiert la survenue d'au moins une crise épileptique.

survenue d'une autre crise, bien que le risque réel requis soit sujet à controverse. Après une crise unique non provoquée, le risque de survenue d'une autre crise est de 40 à 52 %⁴. Après deux crises non fébriles non provoquées, la probabilité à 4 ans de survenue d'une autre crise est de 73 %, avec un intervalle de confiance (IC) à 95 % de 59 à 87 %, arrondi ci-dessous de 60 à 90 %⁵.

La définition de l'épilepsie comme « deux crises non provoquées », qui a rendu bien des services, est inadéquate dans certaines situations cliniques. Un patient peut présenter une crise unique non provoquée après une agression cérébrale ancienne telle qu'un accident vasculaire cérébral (AVC), une infection du système nerveux central (SNC) ou un traumatisme. Un patient ayant subi une telle agression cérébrale a un risque de deuxième crise non provoquée comparable à celui observé après deux crises non provoquées⁶. Lorsque deux patients ayant des antécédents d'au moins une crise non provoquée ont le même risque de présenter une autre crise, il y a des raisons de penser qu'ils sont tous deux atteints d'épilepsie. Les limites de la définition actuelle font qu'un patient peut être atteint d'épilepsie photosensible mais ne pas être considéré comme épileptique puisque les crises sont provoquées par la lumière. Un autre patient peut ne pas avoir présenté de crise ni pris de médicament depuis 50 ans et être pourtant toujours épileptique. Dans le but de faire concorder la définition clinique pratique (opérationnelle) de l'épilepsie avec la façon dont les épileptologues considèrent l'épilepsie, le groupe de travail de l'ILAE recommande d'élargir la définition de l'épilepsie pour y inclure les circonstances mentionnées dans le tableau 2. Le groupe de travail a également ajouté une limite de temps à la définition.

Plusieurs éléments de cette définition demandent à être clarifiés.

La maladie

Traditionnellement, l'épilepsie est considérée comme un trouble ou une famille de troubles plutôt que comme une maladie, pour souligner le fait qu'elle comprend de nombreuses maladies et états pathologiques différents. Le terme « trouble » implique une perturbation fonctionnelle pas nécessairement durable, alors que le terme « maladie » peut (mais pas toujours) désigner un dérèglement plus durable de la fonction normale. De nombreux problèmes de santé très divers, par exemple les cancers ou le diabète, comprennent de nombreux troubles sans pour autant cesser d'être considérés comme des maladies. Le terme « trouble » est mal compris par le public et minimise la nature grave de l'épilepsie. L'ILAE et l'International Bureau for Epilepsy (IBE) (Bureau international pour l'épilepsie) ont récemment convenu qu'il était préférable de considérer l'épilepsie comme une maladie.

Deux crises non provoquées

L'épilepsie est présente chez un patient qui a eu une crise et dont le cerveau, quelle qu'en soit la raison, montre une tendance pathologique et durable à la répétition des crises. Cette tendance peut être vue comme une baisse pathologique du seuil de crise par rapport aux sujets non épileptiques. Le tableau 2, item 1, présente la définition de l'épilepsie couramment utilisée à l'heure actuelle, à savoir deux crises

Tableau 2. Définition clinique opérationnelle (pratique) de l'épilepsie

L'épilepsie est une maladie cérébrale définie par l'une quelconque des manifestations suivantes :

1. Au moins deux crises non provoquées (ou réflexes) espacées de plus de 24 heures
2. Une crise non provoquée (ou réflexe) et une probabilité de survenue de crises ultérieures au cours des 10 années suivantes similaire au risque général de récurrence (au moins 60 %) observé après deux crises non provoquées
3. Diagnostic d'un syndrome épileptique

L'épilepsie est considérée comme étant résolue chez les patients qui présentaient un syndrome épileptique âge-dépendant et ont désormais dépassé l'âge correspondant et chez ceux qui n'ont pas eu de crise au cours des 10 dernières années sans avoir pris d'anti-épileptique depuis au moins 5 ans.

non provoquées à plus de 24 heures d'intervalle. Toute crise provoquée par l'abaissement temporaire du seuil de crise par l'action d'un facteur transitoire sur un cerveau par ailleurs normal n'est pas prise en compte pour le diagnostic d'épilepsie. Le terme « crise provoquée » peut être considéré comme synonyme de « crise réactionnelle » ou de « crise symptomatique aiguë »⁷. L'étiologie ne doit pas être confondue avec les facteurs déclenchants, car certaines étiologies entraînent une tendance durable à la survenue de crises. Une tumeur cérébrale, par exemple, peut provoquer une crise épileptique, mais différemment d'une agression transitoire.

Les crises épileptiques réflexes récurrentes, par exemple en réponse à des stimuli lumineux, sont des crises provoquées définies comme une épilepsie. Bien que les crises soient provoquées⁸, la tendance à répondre régulièrement à ces stimuli par une crise répond à la définition conceptuelle de l'épilepsie puisque les épilepsies réflexes sont associées à une prédisposition anormale durable à la survenue de ce type de crises.

Une crise épileptique survenant après une commotion, dans un contexte fébrile ou associée à un sevrage alcoolique, constituerait un exemple de crise provoquée n'entraînant pas de diagnostic d'épilepsie. Le terme « non provoqué » implique l'absence de facteur temporaire ou réversible abaissant le seuil et entraînant une crise à ce moment-là. Ce terme est toutefois imprécis dans la mesure où il n'est jamais possible d'être certain de l'absence de tout facteur déclenchant. En revanche, l'identification d'un facteur déclenchant n'est pas nécessairement en contradiction avec la présence d'une anomalie épileptogène durable. Chez un patient présentant une prédisposition durable à la survenue de crises épileptiques, une circonstance à la limite du seuil peut déclencher une crise, alors que ce ne sera pas le cas chez un sujet sans prédisposition. Le groupe de travail sur les définitions reconnaît l'imprécision de la limite entre crise provoquée et non provoquée, mais reporte la discussion à une autre occasion.

Risque de récurrence élevé

Le tableau 2, item 2, définit une autre voie pour le diagnostic de l'épilepsie. Elle a pour but d'englober les situations dans lesquelles certains médecins⁹ et experts épileptologues³ traitent les patients pour une épilepsie après une crise unique non provoquée, en raison d'un risque de récurrence très élevé. Ces exemples peuvent inclure les patients chez lesquels une crise unique est survenue au moins un mois après un AVC⁶, ou les enfants chez lesquels la survenue d'une crise unique est associée à une étiologie

symptomatique structurale ou ancienne et à un tracé électroencéphalographique (EEG) épileptiforme¹⁰. Les patients chez lesquels un diagnostic de syndrome épileptique spécifique associé à une altération persistante du seuil de crise peut être posé après la survenue d'une crise unique constituent un autre exemple. Une première crise peut se présenter comme un état de mal épileptique^{11,12}, mais elle n'implique pas par elle-même une épilepsie. Dans la majorité des cas, le risque de récurrence n'est pas connu. Cependant, lorsqu'un médecin traitant a connaissance du fait que la lésion a généré une prédisposition durable à la survenue de crises non provoquées, avec un risque comparable à celui retrouvé chez les patients ayant présenté deux crises non provoquées (ce qui, de l'avis général, est une épilepsie), le patient doit être considéré comme épileptique. Le choix d'un risque seuil spécifique risque de pêcher par excès de précision, mais pour les besoins de la comparaison, ce risque est d'environ 60 à 90 % après deux crises non provoquées¹. Un seuil de 60 % dépasse clairement le taux de 50 % de risque de récurrence observé à 5 ans après une crise unique dans l'étude multicentrique britannique sur l'épilepsie précoce et l'étude sur les crises uniques (MESS)¹³.

Il est important de noter que l'association d'une crise unique et d'une lésion ou de pointes épileptiformes à l'EEG ne répond pas nécessairement aux critères retenus pour cette définition opérationnelle de l'épilepsie, les données pouvant varier selon les études et les situations cliniques spécifiques. Dans l'étude néerlandaise sur l'épilepsie¹⁰, le risque de récurrence à 2 ans était de 71 % chez des enfants présentant un tracé EEG épileptiforme après leur première crise, mais dans l'étude de Shinnar et al.¹², le risque de récurrence à 3 ans était de 56 % chez des enfants ayant présenté une première crise idiopathique et dont le tracé EEG était anormal. Par manque de données sur la façon dont ces risques se combinent, aucune formule ne peut être appliquée pour les risques supplémentaires ; dans de tels cas, des considérations individuelles devront présider à la décision. Le risque de récurrence est fonction du temps : plus le délai écoulé depuis la dernière crise est long, plus le risque est faible¹⁴.

La définition révisée n'impose pas au médecin traitant la charge de préciser le risque de récurrence dans une situation particulière. En l'absence d'informations claires sur le risque de récurrence, voire de connaissance de ces informations, c'est la deuxième crise non provoquée qui est à l'origine de la définition par défaut de l'épilepsie. Par ailleurs, lorsqu'il existe des informations indiquant que le risque de deuxième crise est supérieur à celui généralement estimé comme correspondant à l'épilepsie (environ 60 %), l'épilepsie peut être considérée comme présente.

Syndromes épileptiques

Il n'est pas très logique de dire qu'un patient présente un syndrome¹⁵ épileptique mais pas d'épilepsie. Lorsque des preuves confirment l'existence d'un syndrome épileptique, l'épilepsie peut être présumée présente, même si le risque de crises ultérieures est faible. C'est le cas de l'épilepsie bénigne à pointes centrotemporales, ou épilepsie rolandique.

Il peut exister des cas syndromiques exceptionnels sans crises comportementales nettes, comme parfois dans le syndrome des pointes-ondes continues du sommeil ou le syndrome de Landau-Kleffner¹⁶.

Implications pour le traitement

Le diagnostic d'épilepsie après une crise unique non provoquée associée à un risque de récurrence élevé peut ou non conduire à la décision d'instaurer un traitement. La définition pratique proposée pourrait constituer un support pour les médecins souhaitant traiter un patient à haut risque de récurrence après une crise unique non provoquée. La décision de traiter est toutefois distincte du diagnostic et doit être personnalisée selon le désir du patient, le rapport bénéfice/risque individuel et les options disponibles. Le médecin doit peser la possibilité d'éviter une deuxième crise et les risques qui l'accompagnent par rapport au risque d'effets secondaires médicamenteux et au coût pour le patient.

Autrement dit, le diagnostic d'épilepsie et la décision de traiter sont deux questions certes liées mais différentes. De nombreux épileptologues traitent pendant un certain temps après une crise symptomatique aiguë (associée par exemple à une encéphalite herpétique), sans implication d'épilepsie. En revanche, des patients présentant des crises légères, séparées par de très longs intervalles, ou refusant le traitement, peuvent ne pas être traités alors même que le diagnostic d'épilepsie ne peut être mis en doute.

Crises non provoquées espacées dans le temps

Le laps de temps écoulé entre deux crises non provoquées qui, ensemble, définissent une épilepsie, fait l'objet d'une ambiguïté. Les crises groupées sur moins de 24 heures confèrent au patient à peu près le même risque de survenue de crises ultérieures qu'une crise unique¹⁷. Le groupe de travail a retenu l'opinion actuelle selon laquelle les crises non provoquées groupées sur un délai de 24 heures peuvent être considérées comme une crise unique non provoquée pour prédire le risque de récurrence.

Certaines autorités¹⁷ considèrent l'épilepsie comme présente, mais en rémission, après un délai de 5 ans sans crise. Toutefois, la définition de l'épilepsie ne précise pas de délai maximal de survenue de la deuxième crise non provoquée pour conclure au début d'une épilepsie. En conséquence, une épilepsie pourrait être considérée comme présente en cas de survenue de deux crises non provoquées, la première à l'âge de 1 an et la deuxième à l'âge de 80 ans, une pathologie à laquelle il est parfois fait référence sous le nom d'« oligoépilepsie »¹⁸. Le groupe de travail reconnaît que, dans de telles circonstances, les causes des crises survenues aux deux dates pourraient être différentes et que dans ce cas, il n'y aurait pas d'épilepsie¹¹. Ceci mis à part, le groupe de travail ne s'est pas mis d'accord sur un intervalle spécifique entre les crises qui permettrait de

considérer un événement comme une deuxième crise. Il n'est pas impossible que les recherches ultérieures justifient le choix d'un tel intervalle.

La résolution de l'épilepsie

Une fois diagnostiquée, l'épilepsie reste-t-elle toujours présente ? La définition traditionnelle ne laisse aucune place à sa résolution. Un patient qui n'a pas présenté de crise ni pris de médicaments depuis des décennies après des absences dans son enfance doit-il encore être considéré comme épileptique ? De même, les patients atteints d'épilepsie temporale mésiale qui, après résection de l'hippocampe sclérotique, n'ont pas présenté de crise depuis 10 ans sans prise de médicaments sont-ils toujours considérés comme épileptiques ? L'absence de crise pendant de longues périodes peut être le résultat de plusieurs facteurs sous-jacents ou de traitements. Une tendance anormale à la survenue de crises non provoquées peut demeurer, mais les crises sont contrôlées par le traitement. En grandissant, les enfants peuvent voir leur épilepsie résolue, comme dans le cas de l'épilepsie rolandique. Certains patients ont pu subir un traitement définitif, par exemple par chirurgie cérébrale, qui élimine les crises de façon permanente.

Le groupe de travail souhaitait une définition englobant la fin possible du poids représenté par l'épilepsie. Le terme « rémission », que la littérature médicale utilise pour indiquer qu'une maladie est « en suspens », est mal compris par le public, et rémission ne signifie pas absence de la maladie. La « guérison » implique que le risque de survenue de crises ultérieures n'est pas supérieur à celui observé dans la population sans atteinte initiale, mais ce faible niveau de risque n'est jamais atteint après des antécédents d'épilepsie. Le groupe de travail a donc adopté le mot « résolution »¹¹. Lorsque l'épilepsie est résolue, le sujet n'est plus atteint d'épilepsie, bien que cela ne garantisse pas que celle-ci ne réapparaîtra pas.

Quels délais et conditions utiliser pour caractériser la résolution de l'épilepsie¹⁴ ? Le risque de récurrence dépend du type d'épilepsie, de l'âge, du syndrome, de l'étiologie, du traitement et de nombreux autres facteurs. On sait que l'épilepsie myoclonique juvénile est associée à un risque élevé de crises pendant plusieurs décennies¹⁹, mais il existe tout de même des rémissions. Les lésions cérébrales structurales, telles que les malformations du développement cortical²⁰, peuvent augmenter le risque de crise à long terme. Les crises peuvent se reproduire à des intervalles variables après une rémission due à l'exérèse d'une lésion épileptogène telle qu'une malformation caverneuse²¹. Une étude²² réalisée auprès de 347 enfants ayant obtenu une « rémission complète » d'au moins 5 ans, avec au moins 5 ans sans prise d'antiépileptiques, a mis en évidence une récurrence tardive des crises chez 6 % d'entre eux. Le délai séparant cette récurrence de la crise précédente a atteint 8 ans chez un enfant. Les données n'ont pas été publiées pour les enfants n'ayant plus présenté de crise après une rémission complète de 10 ans, mais le pourcentage serait inférieur à 6 %. Dans l'épilepsie temporale mésiale²³, 54,2 % des patients rechutent dans les 6 mois qui suivent une intervention chirurgicale, alors que seuls 1,9 % d'entre eux rechutent 4 ans après la chirurgie. Des résultats similaires ont été observés dans une autre étude²⁴ : le pourcentage des

patients présentant des crises au cours de la dernière année de suivi n'a été que de 0,6 %, à la condition qu'ils n'aient pas eu de crise pendant les trois années suivant l'intervention.

Le risque de récurrence après des crises non provoquées diminue avec le temps, bien qu'il n'atteigne jamais le niveau de risque observé chez les sujets normaux n'ayant jamais présenté de crise épileptique. La plupart des rechutes sont précoces. Après une unique crise non provoquée, la deuxième crise est survenue dans les 2 ans chez 80 %^{14,17} à 90 %²⁵ des patients. Dans une étude⁵, après une deuxième crise non provoquée, des crises ultérieures sont survenues dans les 4 ans, mais aucune au cours des 3 années suivantes, ce qui suggère que le risque, bien qu'il ne soit pas nul, est faible. Au Royaume-Uni, la National General Practice Study of Epilepsy¹⁴ a identifié un risque de récurrence à 3 ans de 44 % après un délai de 6 mois sans crise, de 32 % après un délai de 12 mois, et de 17 % après un délai de 18 mois. Il n'existe pas de données adéquates sur le risque de récurrence après une absence de crises sans prise de médicament pendant des périodes prolongées. Les rechutes tardives sont rares après 5 ans²⁶. Après 10 ans sans traitement médicamenteux antiépileptique, le risque annuel de crise est probablement très bas^{27,V}.

Les médecins devront personnaliser la détermination de la possible résolution de l'épilepsie. Le groupe de travail a choisi de définir la résolution de l'épilepsie comme effective chez les sujets qui présentaient un syndrome épileptique âge-dépendant mais ont désormais dépassé l'âge concerné, et chez ceux qui n'ont pas présenté de crise pendant les 10 dernières années sans avoir pris d'antiépileptique pendant les 5 dernières années. La définition précise des circonstances dans lesquelles l'épilepsie est définitivement guérie dépasse le cadre du présent rapport.

Des informations imparfaites

Du point de vue du clinicien, la nouvelle définition pratique liant l'épilepsie à une probabilité prédéfinie de récurrence des crises apporte un complément d'éclairage et de pertinence clinique au processus diagnostique. Toutefois, l'application optimale de cette définition requiert souvent des facultés de diagnostic et d'interprétation spécialisées – plus précisément pour l'évaluation des risques de récurrence et le diagnostic des syndromes – qui peuvent ne pas être facilement disponibles dans tous les cadres, en particulier au cours des premiers soins. L'incertitude, inévitable dans bien des cas, quant au potentiel épileptogène d'une lésion objectivée par l'imagerie par résonance magnétique (IRM) est un élément encore plus important. Par exemple, la présence d'un ou de plusieurs kystes cérébraux chez un patient atteint de neurocysticercose²⁸ peut être une découverte fortuite sans activité épileptogène chez un patient donné. Risque ne veut pas dire causalité. Dans le doute, les médecins doivent envisager d'adresser le patient à un centre spécialisé dans le domaine de l'épilepsie.

En l'absence de crise documentée par l'enregistrement vidéo-EEG caractéristique des crises récurrentes non provoquées observées chez un patient, il existe des cas où le diagnostic d'épilepsie demeure incertain. Une façon de répondre à ces ambiguïtés serait de définir un état qualifié d'« épilepsie probable (ou possible) »^{VI}. Ce type d'approche a été adopté pour d'autres maladies ; c'est le cas pour la sclérose en plaques avec les critères de McDonald²⁹, pour la

sclérose latérale amyotrophique avec les critères d'El Escorial³⁰, pour la migraine³¹ et pour la démence vasculaire³². Le groupe de travail de l'ILAE a perçu la différence subtile mais importante entre le fait d'annoncer à un patient : « Vous avez une épilepsie probable » ou « Vous avez probablement une épilepsie ». En l'absence d'informations sûres, ce dernier énoncé, ou un autre exprimant l'incertitude avec simplicité, semblait être une assertion plus directe. C'est pourquoi le groupe de travail n'a pas défini l'épilepsie probable comme une entité spécifique, mais n'en a pas écarté la possibilité pour l'avenir.

CONSÉQUENCES DE LA DÉFINITION PRATIQUE

Les définitions ont des conséquences. Du point de vue du patient, l'épilepsie est associée à une stigmatisation et à des répercussions psychologiques, sociales, cognitives et économiques si importantes qu'elles sont intégrées dans la définition conceptuelle de l'épilepsie^I. La nouvelle définition pratique pourrait améliorer les résultats en sensibilisant les médecins à la nécessité de tenir davantage compte du risque de récurrence après une crise unique non provoquée, et en leur facilitant l'instauration du traitement après certaines crises initiales non provoquées. Elle doit être individualisée puisque le diagnostic d'épilepsie n'impose pas automatiquement la prescription d'un antiépileptique et qu'inversement, le traitement peut être justifié chez certains patients sans qu'ils aient reçu de diagnostic définitif d'épilepsie. Une définition pratique permettant un diagnostic plus précoce sera particulièrement utile pour la prévention des risques inutiles de blessures physiques ou des conséquences sociales résultant des crises répétées chez les patients estimés à haut risque de récurrence. La définition révisée instaure également la possibilité de prescrire des traitements de fond évitant la progression de l'épilepsie et la survenue de comorbidités.

On ne peut augurer de l'effet qu'aura la révision de la définition de l'épilepsie sur sa prévalence mesurée. Il se peut que, par souci de cohérence, les études épidémiologiques futures continuent à privilégier l'ancienne définition opérationnelle. Si la définition révisée est utilisée, certains patients antérieurement considérés comme épileptiques ne seront plus considérés comme tels puisque les critères nécessaires au diagnostic d'épilepsie ne seront plus remplis. D'autres patients, répondant au critère de « crise unique avec un risque élevé de survenue d'une autre crise », pourront être ajoutés au groupe des patients épileptiques.

La définition de l'épilepsie modifiera le diagnostic et le traitement dans toutes les sociétés, quelles soient riches ou pauvres en ressources. Le groupe de travail a veillé à donner à l'épilepsie une définition généralement applicable, avec ou sans l'appoint d'une technologie coûteuse qui peut ne pas être disponible partout.

La pose d'un diagnostic correct d'épilepsie chez des patients qui pouvaient ne pas avoir été diagnostiqués auparavant peut avoir des conséquences négatives comme positives. Parmi les conséquences économiques, par exemple, citons le possible remboursement par un système national d'assurance maladie de médicaments qui sinon, auraient été à la charge du patient. En revanche, de nombreuses personnes atteintes d'épilepsie ont des difficultés à obtenir une

assurance vie ou une assurance médicale. Certaines sont dans l'incapacité d'accéder à la propriété faute de pouvoir souscrire un contrat d'assurance vie à la date de l'achat. La stigmatisation risque d'affecter profondément certains patients auparavant non considérés comme épileptiques, avec des conséquences graves et malvenues telles que la perte d'accès à l'éducation ou au mariage. La prise en compte de la « résolution » de l'épilepsie pourrait supprimer la stigmatisation chez certains, qui ne seraient plus considérés comme épileptiques. Les conséquences économiques et sanitaires positives augmenteront lorsqu'un diagnostic plus juste entraînera un traitement préventif approprié avant la survenue d'une deuxième crise.

Les patients atteints d'épilepsie réflexe étaient auparavant privés de diagnostic par la nécessité que les crises soient non provoquées. L'inclusion des syndromes épileptiques réflexes dans une définition clinique pratique de l'épilepsie intègre aujourd'hui ces patients dans la communauté épileptique.

La définition pratique révisée décrite dans ce rapport a été établie à des fins de diagnostic clinique et pourrait ne pas être adaptée à toutes les études. Diverses définitions opérationnelles seront utilisées selon les objectifs spécifiques, la définition traditionnelle de l'épilepsie, « deux crises non provoquées », pouvant au besoin continuer à être utilisée pour les comparaisons. Les investigateurs devront préciser clairement la définition utilisée dans toutes les études et publications.

La révision d'une définition a des implications au niveau de la législation et de l'économie de la santé. Les réglementations touchant les activités individuelles, telles que les restrictions à la conduite automobile, sont davantage liées à la fréquence ou au risque de récurrence des crises qu'au diagnostic d'épilepsie, mais ce n'est pas toujours le cas. Dans certains pays, le diagnostic d'épilepsie *per se* limite la durée de validité du permis de conduire ou le type de permis qu'il est possible d'obtenir. Les recommandations relatives à la pratique de certains sports peuvent stipuler des restrictions pour les personnes ayant reçu un diagnostic d'épilepsie, indépendamment de l'historique des crises. Le diagnostic posé peut également avoir une influence sur la couverture d'assurance et les prestations sociales. La révision de la définition pratique est susceptible de modifier le nombre de patients diagnostiqués comme épileptiques, ce qui peut avoir des répercussions financières aux niveaux individuel et sociétal. Toutefois, le coût pour la société ne sera pas nécessairement plus élevé, en particulier si le nouveau diagnostic opérationnel codifie l'approche actuelle des épileptologues et entraîne une amélioration de la prise en charge individuelle des patients selon qu'ils sont ou non susceptibles de développer de nouvelles crises.

CONCLUSION

L'épilepsie était antérieurement définie comme la survenue d'au moins deux crises non provoquées séparées par un intervalle de temps supérieur à 24 heures. La définition pratique révisée implique que l'épilepsie peut aussi être considérée comme présente après une seule crise non provoquée chez les patients présentant d'autres facteurs associés à une forte probabilité d'abaissement permanent du

seuil de crise, et donc un risque de récurrence élevé. Ce risque doit être équivalent au risque de survenue d'une troisième crise chez les patients ayant déjà eu deux crises non provoquées, soit d'au moins 60 % environ. Ce dernier niveau de risque est observé en présence de lésions structurales anciennes comme celles dues à un AVC, une infection du SNC ou à certains types de lésions cérébrales traumatiques, de diagnostic d'un syndrome épileptique spécifique ou, dans certains cas, d'autres facteurs de risque. Les patients présentant des crises épileptiques réflexes (par exemple photosensibles), sont également considérés comme épileptiques. Cette définition de l'épilepsie fait concorder le terme avec son usage courant par la plupart des épileptologues^{VII}. L'épilepsie n'est pas toujours une affection à vie : elle est considérée comme étant résolue chez les patients qui n'ont pas eu de crise au cours des 10 dernières années sans avoir pris d'antiépileptique depuis au moins 5 ans, et chez ceux qui ont dépassé l'âge auquel un syndrome épileptique âge-dépendant est applicable. La nouvelle définition est plus complexe que l'ancienne. Les études apportant des connaissances détaillées sur le risque de récurrence des crises étant rares, la plupart des diagnostics d'épilepsie devront obligatoirement continuer à être posés sur la base de la documentation de deux crises non provoquées. L'application des définitions de l'épilepsie gagnera en précision et en utilité au fur et à mesure de l'augmentation des connaissances sur le risque de récurrence en fonction des étiologies spécifiques.

EXEMPLES DE CAS^{VIII}

1. *Deux crises épileptiques*. Une femme de 25 ans a deux crises non provoquées, à 1 an d'intervalle. *Commentaire* : cette femme est atteinte d'épilepsie selon l'ancienne et la nouvelle définitions.
2. *AVC et crise épileptique*. Un homme de 65 ans a présenté un AVC de l'artère cérébrale moyenne gauche il y a 6 semaines et a maintenant une crise épileptique non provoquée. *Commentaire* : lorsqu'une crise survient dans un tel délai par rapport à un AVC (ou une infection ou un traumatisme cérébral), la littérature⁶ suggère un risque élevé (> 70 %) de survenue d'une autre crise non provoquée. Selon la nouvelle (mais non l'ancienne) définition, cet homme serait donc atteint d'épilepsie.
3. *Crises épileptiques provoquées par des stimuli lumineux*. Un garçon de 6 ans a eu deux crises à 3 jours d'intervalle en jouant avec un jeu vidéo comportant des flashes de lumière clignotante. Il n'a pas eu d'autre crise. L'EEG montre une réponse photoparoxystique anormale. *Commentaire* : ce garçon est atteint d'épilepsie selon la nouvelle définition (mais pas l'ancienne) et ce même si les crises sont provoquées par la lumière, puisqu'il existe une prédisposition durable anormale à la survenue de crises en présence d'éclairs lumineux.
4. *Épilepsie bénigne à pointes centrotemporales (épilepsie rolandique)*. Un homme de 22 ans a présenté des crises avec des contractions du visage lors de l'endormissement aux âges de 9, 10 et 14 ans ; depuis, il n'a pas eu d'autres crises. L'EEG effectué à l'âge de 9 ans a montré la présence de pointes centrotemporales. Le traitement médicamenteux a été arrêté à l'âge de 16 ans. *Commentaire* : l'épilepsie a été résolue chez ce jeune homme car il a dépassé la tranche d'âge correspondant à un syndrome âge-dépendant. L'ancienne définition ne

- permettait pas d'envisager la résolution de l'épilepsie.
5. *Crise épileptique unique et dysplasie.* Un homme de 40 ans a présenté une crise focale caractérisée par des contractions de la main gauche qui ont évolué vers une crise tonico-clonique. Il n'a pas eu d'autre crise. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) montre une probable dysplasie corticale focale du lobe frontal droit et l'EEG montre des pointes fronto-temporales intercritiques. *Commentaire* : même si de nombreux médecins traiteraient pertinemment cet homme par des antiépileptiques, le risque de récurrence des crises n'est pas connu de manière précise ; l'épilepsie ne peut donc pas être considérée comme présente selon l'une ou l'autre des définitions. Il se peut que des études épidémiologiques ultérieures clarifient cette situation.
 6. *Deux crises épileptiques anciennes.* Un homme de 85 ans a eu une crise focale à l'âge de 6 ans et une seconde à l'âge de 8 ans. L'EEG, l'IRM, les analyses de sang et les antécédents familiaux n'ont rien révélé. Le patient a reçu des antiépileptiques de l'âge de 8 ans à celui de 10 ans, puis ces médicaments ont été arrêtés. Il n'y a pas eu d'autre crise depuis. *Commentaire* : selon la nouvelle définition, l'épilepsie est résolue puisque le patient n'a pas eu de crise depuis plus de 10 ans et n'a pas pris d'antiépileptiques depuis au moins 5 ans. Ceci ne garantit pas qu'il n'y aura pas de crise ultérieure, mais le patient a le droit d'être considéré comme n'étant pas épileptique actuellement.
 7. *Crises séparées par de longs intervalles.* Une femme de 70 ans a eu des crises non provoquées à l'âge de 15 ans puis à l'âge de 70 ans. L'EEG, l'IRM et les antécédents familiaux ne révèlent rien de particulier. *Commentaire* : l'ancienne et la nouvelle définitions considèrent toutes deux cette femme comme épileptique. Malgré le diagnostic, de nombreux médecins ne la traiteraient pas en raison de la faible fréquence des crises. Si des examens démontraient que les causes des deux crises étaient différentes, la patiente ne serait pas considérée comme épileptique.
 8. *Données sujettes à caution.* Un homme de 20 ans a présenté en l'espace de 6 mois trois épisodes caractérisés par une peur soudaine, des difficultés d'élocution et un besoin de marcher ; ces épisodes se sont produits sans témoin. Il n'a pas conscience d'une perte de mémoire au cours des épisodes. Il n'y a pas d'autres symptômes. Le patient n'a pas de facteurs de risque d'épilepsie et n'a pas présenté de crises antérieures connues. L'EEG et l'IRM de routine sont normaux. *Commentaire* : quelle que soit la définition utilisée, l'ancienne ou la nouvelle, il est impossible de déclarer que cet homme est atteint d'épilepsie. Les crises focales font partie du diagnostic différentiel des épisodes, mais les deux définitions de l'épilepsie requièrent la certitude que le patient a eu au moins une crise, et non un des symptômes imitant l'épilepsie. Des discussions ultérieures définiront peut-être les limites de l'« épilepsie possible ou probable ».

REMERCIEMENTS

Le groupe de travail adresse ses remerciements à un groupe nommé par l'ILAE pour réexaminer la révision de l'article spécifiquement en réponse aux commentaires du public. Ce groupe était composé de : Lars Forsgren, Umeå University Hospital, Suède ; Angelina Kakoozaa, Makerere University College of Health Sciences, Kampala, Ouganda ; et Akio Ikeda, University of Kyoto, Japon.

DÉCLARATION OU CONFLITS D'INTÉRÊT

Robert S. Fisher a reçu une subvention de et/ou exercé la fonction de consultant rémunéré pour le Maslah Saul MD Chair, la fondation Anderson for Epilepsy Research, la fondation Susan Horngren, SmartMonitor et IC-VRx, et a été consultant pour Cyberonix, Oracle et UCB. Alexis Arzimanoglou a reçu une subvention de et/ou exercé la fonction de consultant rémunéré pour Cyberonics, Eisai, GlaxoSmithKline, UCB Pharma et Viropharma. J. Helen Cross a reçu une subvention de et/ou exercé la fonction de consultante rémunérée pour Eisai, Viropharma et GlaxoSmithKline. Christian E. Elger a reçu une subvention de et/ou exercé la fonction de consultant rémunéré pour Bial, Eisai, Novartis, Desitin et UCB. Il a également reçu une subvention de DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft). Jerome Engel, Jr. reçoit une subvention du Jonathan Sinay Chair. Lars Forsgren a reçu une subvention de et/ou exercé la fonction de consultant rémunéré pour GSK, UCB, Eisai et Orion Pharma. Jacqueline A. French a reçu une subvention de et/ou exercé la fonction de consultante rémunérée via l'Epilepsy Study Consortium ou le HEP project pour Eisai Medical Research, GlaxoSmithKline, Impax, Johnson & Johnson, Mapp Pharmaceuticals, Novartis, Lundbeck, Pfizer, Sepracor, Sunovion, SK Life Science, Supernus Pharmaceuticals, UCB Inc/Schwarz Pharma, Upsher Smith, Vertex, Eisai Medical Research, LCGH, Impax, Mapp Pharmaceuticals, Novartis, UCB, UCB Inc/Schwarz Pharma, Upsher Smith et Lundbeck. Dale C. Hesdorffer a reçu une subvention de et/ou exercé la fonction de consultant rémunéré pour UCB, Eisai et UpsherSmith. B.-I. Lee a reçu une subvention d'UCB et de GlaxoSmithKline et a été consultant pour UCB. Solomon L. Moshé a reçu une subvention du Charles Frost Chair In Neurosurgery and Neurology et exercé la fonction de consultant rémunéré pour Lundbeck et UCB. Emilio Perucca a reçu une subvention de et/ou exercé la fonction de consultant rémunéré pour Bial, Eisai, GlaxoSmithKline, Lundbeck, Medichem, Pfizer, Sun Pharma, Supernus, UCB Pharma, Viropharma et Vertex. Ingrid E. Scheffer a reçu une subvention de et/ou exercé la fonction de consultante rémunérée pour UCB, Athena Diagnostics, GlaxoSmithKline et Janssen-Cilag EMEA. Torbjorn Tomson a reçu une subvention de et/ou exercé la fonction de consultant rémunéré pour GlaxoSmithKline, UCB, Eisai, Sun Pharma et Bial. S. Wiebe a reçu une subvention de et/ou exercé la fonction de consultant rémunéré pour le Hopewell Professorship in Clinical Neurosciences Research, University of Calgary et ElectroCore. Les autres auteurs n'ont pas de conflit potentiel d'intérêt à déclarer. Nous confirmons que nous avons lu la prise de position de la revue sur les obligations éthiques dans les publications et certifions que ce rapport est conforme à ces directives.

Notes

I. Il a été difficile pour le groupe de travail de préciser un niveau de risque de récurrence pour quantifier le concept de « prédisposition durable ». Tous les membres ont convenu qu'un patient ayant présenté deux crises non provoquées était atteint d'épilepsie. Le risque de survenue d'une troisième crise chez un tel patient est d'environ 3 sur 4, mais les intervalles de confiance à 95 % sont d'environ 60 à 90 %. Par conséquent, le groupe de travail a convenu qu'un patient chez lequel le risque est similaire après une crise non provoquée doit logiquement être lui aussi considéré comme atteint d'épilepsie. La précision « > 60 % » est censée constituer une recommandation approximative plutôt qu'un seuil précis.

II. Certains ont suggéré un délai au sein duquel les deux crises spontanées doivent se produire pour qu'une épilepsie puisse être diagnostiquée. En l'absence de consensus et d'éléments probants sur lesquels baser un délai spécifique, la survenue sur l'ensemble de la durée de vie a été retenue par défaut.

III. Cet aspect de la définition obéissait à une double motivation. Premièrement, de nombreux médecins, patients et familles considèrent l'épilepsie comme faisant partie du passé lorsqu'il n'y a plus de crises et qu'aucun antiépileptique n'est utilisé. Deuxièmement, le groupe de travail souhaitait supprimer la stigmatisation durable associée au diagnostic à vie d'épilepsie. Les autres termes envisagés incluaient : rémission, rémission terminale, rémission complète, épilepsie inactive, absence d'épilepsie, non-présence d'épilepsie, disparition de la présence d'épilepsie et guérison. Nombre d'entre eux n'exprimaient pas le concept de disparition de l'épilepsie. « Guérison » impliquait le succès complet d'un traitement ou le passage du temps, en sorte que le risque soit celui observé dans la population générale.

IV. Les éléments probants permettant de déterminer le nombre spécifique d'années sans crises requis sont limités, et les fonctions de risque existantes indiquent un déclin continu avec le temps plutôt qu'un point de rupture naturel. Certains membres du groupe recommandaient 5 ans, mais le pourcentage annuel de patients susceptibles de présenter une crise après un intervalle de 5 ans atteint malgré tout 5 %. L'absence de crises au cours des 10 dernières années et de traitement médicamenteux au cours des 5 dernières années est prédictive d'une absence ultérieure de crises dans un pourcentage élevé de cas.

V. Malgré l'existence d'éléments probants en faveur d'un taux (faible) de rechute après 5 années sans crise, aucune preuve du taux de rechute après une absence de crises pendant 10 ans n'était disponible à la date de la rédaction ; ce dernier délai a donc été sélectionné comme étant supérieur à 5 ans, délai pour lequel le taux de rechute serait considéré comme très faible.

VI. Était-il opportun de définir un état appelé « épilepsie probable », « épilepsie possible », ou les deux ? C'est la question qui a généré le plus de débats au cours des délibérations ; la décision n'a finalement pas fait l'objet d'un consensus et a été prise à la majorité. L'épilepsie probable a été envisagée pour deux situations différentes : dans la première, le patient avait eu une crise et les risques de survenue d'une autre étaient élevés, mais pas très élevés. La deuxième situation regroupait les cas pour lesquels on disposait d'informations limitées, évoquant une épilepsie, mais où il manquait une description fiable de la crise ou d'autres données essentielles. La possibilité de poser un diagnostic d'épilepsie probable dans la deuxième situation risquerait de court-circuiter de façon néfaste les examens nécessaires pour clarifier le diagnostic. Le groupe de travail, tout en voyant l'intérêt de définir l'épilepsie probable, estimait qu'une réflexion ultérieure approfondie serait nécessaire pour rendre cette définition cohérente et utile sur le plan opérationnel.

VII. Une version préliminaire du manuscrit a été placée pour commentaire sur le site web de l'ILAE. En tout, 315 commentaires ont été reçus, dont certains très complets. Les opinions étaient en majorité positives, mais comptaient également quelques désaccords mûrement réfléchis et profondément ressentis. Il était considéré comme déraisonnable de faire porter au médecin traitant le poids de la détermination du risque précis de crise ultérieure. Les auteurs se sont ralliés à cette critique. Nombreux ont été les commentateurs favorables au fait de qualifier l'épilepsie de maladie plutôt que de trouble, et tout aussi nombreux ceux qui y étaient défavorables. La question a été tranchée en faveur du terme « maladie » par les comités directeurs de l'IBE et de l'ILAE. L'expression « n'est plus présente » n'a pas été adoptée par les personnes répondant aux commentaires, et a été remplacée par « est résolue ». De nombreux commentateurs étaient en faveur du terme résolution de l'épilepsie après 5 ans sans crise ou sans prise d'antiépileptiques. Le groupe de travail souhaitait que « résolution » signifie un risque suffisamment faible pour que l'épilepsie puisse être écartée, ce qui demande un intervalle plus rigoureux ; nous avons donc opté pour 10 ans sans crise et 5 ans sans médicaments. Plusieurs commentateurs souhaitaient éliminer le concept vague de crise provoquée par rapport à non provoquée. Une telle modification aurait été fondamentale, affectant notre vision des crises symptomatiques aiguës, qui représentent aujourd'hui 40 % de l'ensemble des crises. Nous avons laissé cette discussion de côté pour l'instant. De manière générale, les auteurs ont estimé que le « bon sens populaire » renforçait et clarifiait les arguments et, plus important encore, rendait la définition plus proche de la façon dont les médecins en exercice voient l'épilepsie.

VIII. Ces exemples ont été présentés le 24 juin 2013 au public du symposium présidentiel du Congrès de l'ILAE, auquel assistaient plus de 1 000 épileptologues. Les votes du public sur les cas où l'épilepsie était présente étaient fortement corrélés avec les termes de la définition révisée. Bien qu'elles ne constituent pas une enquête scientifiquement validée, les réponses ont indiqué que la façon dont les épileptologues considéraient l'épilepsie était cohérente avec la définition révisée.

RÉFÉRENCES

1. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005;46:470-472.
2. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940-1980. *Epilepsia* 1991;32:429-445.
3. Villanueva V, Sanchez-Alvarez JC, Pena P, et al. Treatment initiation in epilepsy: an expert consensus in Spain. *Epilepsy Behav* 2010;19:332-342.
4. Berg AT, Shinnar S. The risk of seizure recurrence following a first

unprovoked seizure: a quantitative review. *Neurology* 1991;41:965-972.

5. Hauser WA, Rich SS, Lee JR, et al. Risk of recurrent seizures after two unprovoked seizures. *N Engl J Med* 1998;338:429-434.
6. Hesdorffer DC, Benn EK, Cascino GD, et al. Is a first acute symptomatic seizure epilepsy? Mortality and risk for recurrent seizure. *Epilepsia* 2009;50:1102-1108.
7. Beghi E, Carpio A, Forsgren L, et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia* 2010;51:671-675.
8. Harding G. The reflex epilepsies with emphasis on photosensitive epilepsy. *Suppl Clin Neurophysiol* 2004;57:433-438.
9. Wilden JA, Cohen-Gadol AA. Evaluation of first nonfebrile seizures. *Am Fam Physician* 2012;86:334-340.
10. Stroink H, Brouwer OF, Arts WF, et al. The first unprovoked, untreated seizure in childhood: a hospital based study of the accuracy of the diagnosis, rate of recurrence, and long term outcome after recurrence. Dutch study of epilepsy in childhood. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:595-600.
11. Camfield P, Camfield C. Unprovoked status epilepticus: the prognosis for otherwise normal children with focal epilepsy. *Pediatrics* 2012;130:e501-e506.
12. Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, et al. Risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure in childhood: a prospective study. *Pediatrics* 1990;85:1076-1085.
13. Kim LG, Johnson TL, Marson AG, et al. Prediction of risk of seizure recurrence after a single seizure and early epilepsy: further results from the MESS trial. *Lancet Neurol* 2006;5:317-322.
14. Hart YM, Sander JW, Johnson AL, et al. National General Practice Study of Epilepsy: recurrence after a first seizure. *Lancet* 1990;336:1271-1274.
15. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. (2010) Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010; 51:676-685.
16. Sinclair DBI, Snyder TJ. Corticosteroids for the treatment of Landau-Kleffner syndrome and continuous spike-wave discharge during sleep. *Pediatr Neurol* 2005;32:300-306.
17. Neligan A, Hauser WA, Sander JW. The epidemiology of the epilepsies. *Handb Clin Neurol* 2012;107:113-133.
18. Rajna P, Solyom A. Oligoepilepsy: a real entity or the benign form of epileptic disorder?. *Ideggyogy Sz* 2011;64:344-349.
19. Geithner J, Schneider F, Wang Z, et al. Predictors for long-term seizure outcome in juvenile myoclonic epilepsy: 25-63 years of follow-up. *Epilepsia* 2012;53:1379-1386.
20. Rowland NC, Englot DJ, Cage TA, et al. A meta-analysis of predictors of seizure freedom in the surgical management of focal cortical dysplasia. *J Neurosurg* 2012;116:1035-1041.
21. Kim W, Stramotas S, Choy W, et al. Prognostic factors for postoperative seizure outcomes after cavernous malformation treatment. *J Clin Neurosci* 2011;18:877-880.
22. Berg AT, Testa FM, Levy SR. Complete remission in nonsyndromic childhood-onset epilepsy. *Ann Neurol* 2011;70:566-573.
23. Goellner E, Bianchin MM, Burneo JG, et al. Timing of early and late seizure recurrence after temporal lobe epilepsy surgery. *Epilepsia* 2013;54:1933-1941.
24. Buckingham SE, Chervoneva I, Sharan A, et al. Latency to first seizure after temporal lobectomy predicts long-term outcome. *Epilepsia* 2010;51:1987-1993.
25. Lindsten H, Stenlund H, Forsgren L. Remission of seizures in a population-based adult cohort with a newly diagnosed unprovoked epileptic seizure. *Epilepsia* 2001;42:1025-1030.
26. Lossius MI, Hessen E, Mowinckel P, et al. Consequences of antiepileptic drug withdrawal: a randomized, double-blind study (Akershus Study). *Epilepsia* 2008;49:455-463.
27. Chadwick D, Taylor J, Johnson T. Outcomes after seizure recurrence in people with well-controlled epilepsy and the factors that influence it. The MRC Antiepileptic Drug Withdrawal Group. *Epilepsia* 1996;37:1043-1050.
28. Monteiro L, Coelho T, Stocker A. Neurocysticercosis—a review of 231 cases. *Infection* 1992;20:61-65.
29. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011;69:292-302.
30. Beghi E, Balzarini C, Bogliun G, et al. Reliability of the El Escorial diagnostic criteria for amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroepidemiology* 2002;21:265-270.
31. Silberstein S, Loder E, Diamond S, et al. Probable migraine in the United States: results of the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) study. *Cephalalgia* 2007;27:220-229.
32. Tang WK, Chan SS, Chiu HF, et al. Impact of applying NINDSAIREN criteria of probable vascular dementia to clinical and radiological characteristics of a stroke cohort with dementia. *Cerebrovasc Dis* 2004;18:98-103.