

La classification des épilepsies de la Ligue Internationale contre l'Épilepsie (ILAE): Document établissant la position de la Commission ILAE pour la classification et la terminologie

^{1,2,3}Ingrid E. Scheffer, ¹Samuel Berkovic, ⁴Giuseppe Capovilla, ⁵Mary B. Connolly, ⁶Jacqueline French, ⁷Laura Guilhoto, ^{8,9}Edouard Hirsch, ¹⁰Satish Jain, ¹¹Gary W. Mathern, ¹²Solomon L. Moshe, ¹³Douglas R. Nordli, ¹⁴Emilio Perucca, ¹⁵Torbjorn Tomson, ¹⁶Samuel Wiebe, ¹⁷Yue-Hua Zhang, and ^{18,19}Sameer M. Zuberi

Epilepsia **(*) : 1-10, 2017 doi : 10.1111/epi.13709

RESUME

La classification des épilepsies de la Ligue Internationale contre l'Épilepsie (LICE – International League against epilepsy, ILAE) a été mise à jour pour refléter notre compréhension des épilepsies et de leurs mécanismes sous-jacents à la suite de progrès scientifiques majeurs qui ont eu lieu depuis la dernière classification ratifiée en 1989. En tant qu'outil essentiel pour le clinicien, la classification des épilepsies ne doit pas être seulement pertinente et dynamique selon les changements de pensée, mais aussi robuste et applicable dans toutes les régions du globe. Son but principal est de contribuer au diagnostic des patients, mais elle est également cruciale pour la recherche dans le domaine de l'épilepsie, le développement des thérapies antiépileptiques et la communication entre les professionnels partout dans le monde. La nouvelle classification provient d'un document provisoire soumis à la communauté internationale de l'épilepsie en 2013 et qui a été révisé pour inclure des commentaires approfondis au cours de plusieurs séries de consultations. Elle présente trois niveaux. Le premier niveau est la caractérisation du *type de crise*, basé sur la nouvelle classification des crises de l'ILAE de 2017. Le deuxième niveau est la caractérisation du *type d'épilepsie* parmi les 4 types suivants : épilepsie focale, épilepsie généralisée, épilepsie généralisée et focale combinée, et épilepsie de type inconnu. Le troisième niveau est la détermination du *syndrome épileptique spécifique*. La nouvelle classification intègre l'*étiologie* à chaque niveau pour souligner la nécessité de considérer l'étiologie à chaque étape du diagnostic, car elle comporte souvent des implications thérapeutiques importantes. L'étiologie est divisée en six sous-groupes, sélectionnés en raison de leurs conséquences thérapeutiques potentielles. Une nouvelle terminologie est introduite : l'encéphalopathie développementale et épileptique. Le terme bénin est remplacé par les termes auto-limité ou pharmaco-sensible selon le contexte. Ce nouveau cadre devrait aider à améliorer les soins et la recherche sur l'épilepsie au cours du 21^{ème} siècle.

MOTS-CLES : Classification, Syndromes épileptiques, Terminologie, Etiologie

Accepted January 21, 2017; Early View publication March 8, 2017. 1 Department of Medicine, The University of Melbourne, Austin Health, Melbourne, Victoria, Australia; 2 Department of Paediatrics, Royal Children's Hospital, The University of Melbourne, Melbourne, Victoria, Australia; 3 Florey Institute, Melbourne, Victoria, Australia; 4 Child Neuropsychiatry Department, Epilepsy Center, C. Poma Hospital, Mantova, Italy; 5 Department of Pediatrics, British Columbia's Children's Hospital, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada; 6 Department of Neurology, NYU School of Medicine, New York, New York, U.S.A.; 7 Department of Neurology, Federal University of São Paulo; University Hospital, University of São Paulo, São Paulo, Brazil; 8 University Hospital INSERM U 964, Strasbourg, France; 9 IDEE, Lyon, France; 10 Indian Epilepsy Centre, New Delhi, India; 11 Departments of Neurosurgery, Psychiatry and Biobehavioral Medicine, David Geffen School of Medicine, UCLA, Los Angeles, California, U.S.A.; 12 Saul R. Korey Department of Neurology, Dominick P. Purpura Department of Neuroscience and Department of Pediatrics, Albert Einstein College of Medicine and Montefiore Medical Center, Bronx, New York, U.S.A.; 13 Division of Neurology, Children's Hospital Los Angeles, Los Angeles, California, U.S.A.; 14 C. Mondino National Neurological Institute and Clinical Pharmacology Unit, University of Pavia, Pavia, Italy; 15 Department of Clinical Neuroscience, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden; 16 Departments of Clinical Neurosciences and Community Health Sciences, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada; 17 Department of Pediatrics, Peking University First Hospital, Beijing, China; 18 Paediatric Neurosciences Research Group, Fraser of Allander Neurosciences Unit, Royal Hospital for Children, Glasgow, United Kingdom; and 19 School of Medicine, University of Glasgow, Glasgow, United Kingdom Address correspondence to Ingrid E. Scheffer, Epilepsy Research Centre, 245 Burgundy St, Heidelberg, Vic. 3084, Australia. E-mail: scheffer@unimelb.edu.au Wiley Periodicals, Inc. © 2017 International League Against Epilepsy.

Traduction par Rima Nabbout, Necker Enfants Malades, Paris, France. Traduction révisée par Chahnez Triki, Sfax, Tunisie, Philippe Major, Montréal, Canada, Patrick Van Bogaert, Angers, France et Jean Gotman, Montréal, Canada.

15 janvier 2020.

POINTS CLES

- L'ILAE présente un cadre révisé de la classification des épilepsies, conçu pour intégrer la classification des types de crises.
- Niveaux de diagnostic : type de crise, type d'épilepsie (focal, généralisé, généralisé et focal combiné, inconnu) et syndrome épileptique.
- Un diagnostic étiologique doit être considéré dès le début de l'épilepsie, et à chaque étape du diagnostic. L'épilepsie d'un patient peut être classée dans plus d'une catégorie étiologique.
- Le terme « bénin » est remplacé par les termes auto-limité et pharmaco-sensible à utiliser selon le contexte.
- Le terme « encéphalopathie développementale et épileptique » peut être utilisé dans sa totalité ou en partie (encéphalopathie développementale ou encéphalopathie épileptique).

Des efforts continus ont été déployés par la Ligue Internationale Contre l'Epilepsie (ILAE) depuis sa création en 1909 et ont pris un élan particulier au début des années 60 lorsque de nouveaux concepts de classification ont été proposés par Henri Gastaut¹⁻³. L'intense débat et l'acquisition de nouvelles connaissances pendant les deux décennies suivantes ont conduit à l'avènement de la première « Classification des Epilepsies et des Syndromes Epileptiques »⁴ de l'ILAE en 1985, bientôt suivie d'une version révisée, ratifiée par l'Assemblée Générale de l'ILAE en 1989⁵. La Classification de 1989 a été très influente dans le monde entier et a eu un impact majeur sur les soins et la recherche sur l'épilepsie. Le travail présenté ici s'appuie sur les efforts de plus d'un siècle de nombreux épileptologues, dont la contribution au développement et à l'évolution de la classification des épilepsies fut déterminante.

Bien que de nombreux concepts décrits dans la Classification de l'ILAE de 1989 restent valables aujourd'hui, il est devenu de plus en plus évident qu'une révision était nécessaire pour tenir compte des découvertes scientifiques qui, au cours des dernières décennies, ont fondamentalement changé notre compréhension des épilepsies ainsi que notre approche du diagnostic et de la prise en charge des patients avec épilepsie.

La classification de l'épilepsie est l'outil clinique clé dans l'évaluation d'une personne présentant des crises d'épilepsie. Il influence chaque consultation clinique, mais son impact s'étend, bien au-delà de la clinique, à la recherche clinique et fondamentale sur l'épilepsie et au développement de nouvelles thérapies. La classification a plusieurs objectifs. Elle fournit un cadre pour comprendre le ou les type(s) de crises que présente le patient, les facteurs déclencheurs potentiels de ses crises, et dans certains cas son pronostic. La classification informe également sur les risques de comorbidités, en particulier les difficultés d'apprentissage, la déficience intellectuelle, les pathologies psychiatriques telles que les troubles du spectre autistique, et le risque de mortalité, comme la mort subite et inattendue de l'épilepsie (sudden unexpected death in epilepsy, SUDEP). Enfin, la classification guide souvent le choix des thérapies antiépileptiques.

La classification des épilepsies a considérablement évolué depuis sa création dans les années 1960⁶⁻⁹. Les nombreuses versions de cette classification reflètent les progrès dans la compréhension des modèles phénotypiques et des mécanismes sous-jacents, basés sur des contributions internationales majeures de la recherche clinique et fondamentale. Ces connaissances sont intégrées aux différents aspects du soin pour les patients et mènent à des progrès sur le développement de traitements novateurs, qu'il s'agisse de thérapies pharmacologiques ou diététiques, d'approches chirurgicales ou de développement de dispositifs et appareils. La classification sera toujours un processus dynamique reflétant les nouvelles connaissances acquises grâce à la recherche et permettant une meilleure

compréhension de ce groupe hétérogène de maladies. Son évolution continue contribuera dans le futur aux progrès dans le domaine des soins aux patients.

La classification des épilepsies suscite un débat passionné. C'est en partie parce qu'elle s'est construite à partir de situations cliniques complexes qui sous-tendent le diagnostic des épilepsies et en partie parce qu'elle est essentielle à notre pratique quotidienne. La classification s'est basée sur l'opinion d'experts épiléptologues cliniciens et non cliniciens impliqués dans le champ de l'épilepsie du monde entier. Bien que l'on veuille sans doute en arriver à une classification scientifique rigoureuse, notre compréhension à ce jour n'est pas suffisamment avancée pour établir une classification sur cette base⁹. Dès lors, les propositions actuelles sont basées sur une combinaison de notre compréhension scientifique la plus récente couplée à l'opinion d'experts de haut niveau, incluant une consultation approfondie des professionnels de l'épilepsie et de la communauté de l'épilepsie dans le monde entier.

Quand un patient présente des crises, le clinicien raisonne en plusieurs étapes pour établir un diagnostic. Avant de tenter de classer une crise, le médecin doit déterminer si l'événement paroxystique est bien une crise d'épilepsie parmi la myriade de diagnostics différentiels tels que la syncope convulsivante, les parasomnies, les mouvements anormaux et d'autres événements non épileptiques (<https://www.epilepsydiagnosis.org/epilepsy-imitators.html>). Cette étape diagnostique confirmant que l'évènement paroxystique est épileptique est considérée comme déjà établie avant de commencer à classer l'épilepsie du patient.

En ce qui concerne la classification de l'épilepsie, le clinicien commence par classer les crises et en identifier le type. C'est le sujet du document consacré à la nouvelle classification des types de crise¹⁰. Ensuite, le type d'épilepsie du patient doit être classé et, dans certains cas, un diagnostic spécifique de syndrome d'épilepsie peut être fait. De façon tout aussi importante, la recherche de l'étiologie sous-jacente doit être faite à chaque étape de ce diagnostic. La classification du type de crises et du type d'épilepsie prend en compte les résultats d'examen tels que l'électroencéphalogramme (EEG) et la neuro-imagerie ainsi que d'autres examens explorant l'étiologie sous-jacente de l'épilepsie. Dans ce document, nous présentons la première classification majeure des épilepsies depuis la dernière classification d'ILAE en 1989.

Méthodes

Dans le passé, les documents de position de l'ILAE sur les questions fondamentales telles que la terminologie, la définition et la classification des crises d'épilepsie et de l'épilepsie ont exigé la ratification par l'Assemblée Générale suite à un vote des représentants des Chapitres de l'ILAE dans le monde⁵. Cette approche n'est plus optimale car elle ne permet pas un engagement de toute la communauté considérablement élargie des experts en épilepsie à travers le monde, et n'exploite pas les opportunités offertes par les progrès impressionnants dans les outils de communication.

Par conséquent, en 2013, la Ligue a mis en place un nouveau processus de finalisation et d'approbation des documents de position, c'est-à-dire des documents qui reflètent la position de l'ILAE sur des sujets qui impliquent l'adoption d'une terminologie ou d'un ensemble de définitions communes (p.ex. définir l'épilepsie, classification...).¹¹ Ce processus est hautement itératif et implique la production initiale d'un document par un groupe d'experts sélectionnés par la Ligue, l'affichage du document sur le site Web de l'ILAE, la sollicitation de commentaires et de critiques par toutes les parties prenantes, et la nomination d'un groupe d'experts distinct pour examiner et incorporer les commentaires du public. Ce processus se déroule parallèlement à une évaluation collégiale effectuée par la revue « *Epilepsia* »

à laquelle le document est soumis pour la publication.
(<http://www.ilae.org/Visitors/Documents/Guideline-PublPolicy-2013Aug.pdf>)

Dans le cas de la démarche de la révision de la classification, une première proposition a précédé la mise en œuvre de la procédure décrite ci-dessus et a été publiée par la Commission de Classification et de Terminologie de l'ILAE en 2010.⁹ L'accent a été mis sur l'utilisation d'une terminologie transparente, où les mots signifient ce qu'ils disent. La publication de 2010 a déclenché de nombreuses discussions et commentaires.¹²⁻²⁹ Une nouvelle Commission de Classification et de Terminologie a été nommée par le comité exécutif de l'ILAE par la suite et fut chargée de produire une classification révisée au moyen de la procédure décrite pour les documents de position de l'ILAE. La Commission a soumis le document initial en 2013, et le document a été mis en ligne invitant à la discussion (Informations Supplémentaires pour Scheffer et al.³⁰). L'engagement et le débat communautaires ont eu lieu, avec 128 commentaires reçus de 43 pays. Les réponses étaient si nombreuses et les commentaires sur des concepts importants si contradictoires qu'il s'est avéré qu'un engagement public supplémentaire était nécessaire pour assurer le plus haut niveau d'entente possible. La feuille de route suivie par le groupe de travail pour solliciter davantage d'engagement et pour répondre aux commentaires des parties prenantes est décrite dans un article publié dans *Epilepsia Open* en 2016, invitant de nouveau la communauté mondiale à commenter la proposition³⁰. Ces commentaires et opinions supplémentaires ont ensuite été discutés et pris en considération lors de la finalisation du présent document de position qui définit la Classification des Epilepsies en 2017.

Classification des épilepsies

La nouvelle Classification des Epilepsies est une classification à plusieurs niveaux, conçue pour répondre à la classification de l'épilepsie dans des environnements cliniques différents (Fig. 1). Elle prend en compte la grande variation des ressources à travers le monde, ce qui signifie que les différents niveaux de classification seront atteints en fonction des ressources disponibles au clinicien qui fait le diagnostic. Dans la mesure du possible, un diagnostic à trois niveaux doit être recherché ainsi que l'étiologie de l'épilepsie.

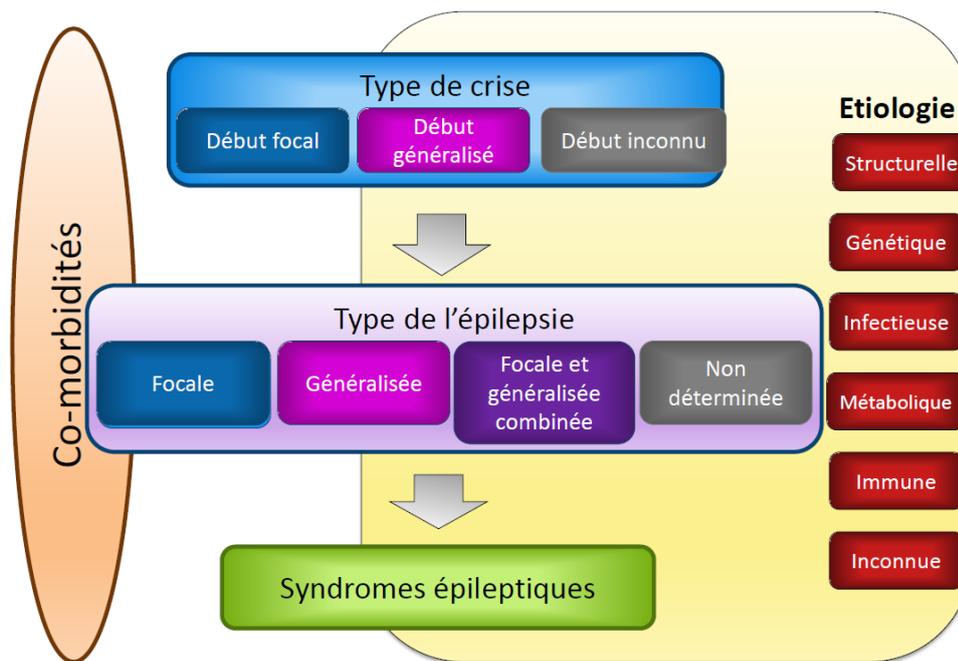


Figure 1 : Démarche de la classification des épilepsies.

Type de crise

Le point de départ de la classification de l'Épilepsie est la détermination du type de crise. Cette étape suppose que le clinicien a déjà défini qu'il s'agit d'une crise d'épilepsie et n'est pas censée être un algorithme diagnostique pour distinguer la crise d'épilepsie d'événements non épileptiques. La classification du type de Crise est déterminée selon la nouvelle nomenclature détaillée dans le papier accompagnant¹⁰. Les crises sont classées en crise focale, crise généralisée et crise de point de départ inconnu.

Dans certains contextes, la détermination du type de crise peut être le niveau maximal de la classification, car il peut n'y avoir aucun accès à l'EEG, à la vidéo et à l'imagerie cérébrale. Dans d'autres cas, il peut simplement y avoir peu d'informations disponibles pour être en mesure de faire un diagnostic de niveau plus élevé (type d'épilepsie et syndrome épileptique), comme quand le patient n'a eu qu'une crise unique.

Type d'épilepsie

Le deuxième niveau est celui du type de l'épilepsie. Il suppose que le patient a un diagnostic d'épilepsie basé sur la définition proposée en 2014³¹. Le type d'épilepsie comprend une nouvelle catégorie : « Épilepsie Généralisée et Focale Combinée » en plus des types connus (épilepsies focales et

généralisées). Il comprend également une catégorie non déterminée ou inconnue. Beaucoup d'épilepsies peuvent inclure plusieurs types de crises.

Le diagnostic d'épilepsie généralisée se fait sur des critères cliniques renforcés typiquement par des décharges épileptiformes intercritiques généralisées à l'EEG. Les personnes atteintes d'épilepsies généralisées peuvent avoir plusieurs types de crises : absence, crise myoclonique, atonique, tonique et tonique-clonique. Le diagnostic d'épilepsie généralisée est basé sur la description clinique, soutenu par la présence de décharges épileptiformes intercritiques typiques à l'EEG. Une mise en garde s'impose pour un patient présentant des crises toniques-cloniques généralisées et un EEG normal. Dans ce cas, des éléments complémentaires doivent être présents pour confirmer le diagnostic d'épilepsie généralisée, tels que secousses myocloniques ou des antécédents familiaux pertinents.

Les épilepsies focales comprennent des crises à point de départ unifocal ou multifocal ainsi que des crises impliquant un hémisphère. Les crises focales peuvent être de plusieurs types : crises focales avec conscience préservée, crises focales avec conscience altérée, crises focales motrices ou non motrices, et crises focales évoluant vers des crises bilatérales toniques-cloniques. L'EEG interictal montre typiquement des décharges épileptiformes focales, mais le diagnostic est d'abord clinique, soutenu par les résultats de l'EEG.

Le nouveau groupe d'Epilepsie Généralisée et Focale Combinée correspond à des patients qui ont des crises généralisées et focales. Le diagnostic est fait sur des bases cliniques, soutenues par les résultats de l'EEG. L'EEG interictal peut montrer des décharges épileptiformes généralisées de pointes-ondes et des décharges focales, mais ces anomalies EEG ne sont pas obligatoires pour le diagnostic. Les exemples les plus communs d'Epilepsie Généralisée et Focale Combinée dans lesquels les deux types de crises peuvent survenir sont le syndrome de Dravet et le syndrome de Lennox-Gastaut.

Pour certains patients, il n'est pas possible de faire un diagnostic de syndrome épileptique et la classification s'arrête à la détermination du type d'épilepsie. Voici quelques exemples pour illustrer cette situation. La situation classique est celle d'un enfant ou d'un adulte atteint d'épilepsie du lobe temporal non-lésionnelle ; il aura le diagnostic d'une épilepsie focale sans étiologie connue. Une autre situation est celle d'un enfant de 5 ans présentant des crises toniques-cloniques généralisées et décharges épileptiformes intercritiques généralisées à l'EEG. Il ne peut pas être classé dans un syndrome épileptique connu, mais il a un diagnostic d'Epilepsie Généralisée. Enfin il y a le scénario moins commun d'une femme de 20 ans avec des crises focales avec rupture de contact et des crises de type absences, avec des décharges épileptiformes intercritiques focales et des pointes-ondes généralisées à l'EEG, et une IRM normale ; elle a un diagnostic d'Epilepsie Généralisée et Focale Combinée.

Le terme « crise à point de départ non identifié (inconnu) » est utilisé pour indiquer que le patient a une épilepsie confirmée, mais le clinicien n'est pas en mesure de déterminer si le type d'épilepsie est focal ou généralisé parce qu'il n'y a pas suffisamment d'information disponible. Cela peut être dû à de multiples raisons. Si le type de crise(s) est inconnu, alors le type de l'épilepsie peut être inconnu pour les mêmes raisons bien que les deux ne puissent pas toujours être concordants. Par exemple, le patient peut avoir eu plusieurs crises toniques-cloniques symétriques sans aspects cliniques focaux avec EEG normaux. Ainsi, le point de départ et le type de crises est inconnu et la personne a une épilepsie classée comme inconnue aussi. Dans d'autres cas, la description clinique de la crise peut être inconnue, et donc elle n'est pas classable, et l'EEG peut être non disponible ou impossible à avoir.

Syndromes épileptiques

Le troisième niveau de la classification est le diagnostic de Syndrome Epileptique. Un syndrome épileptique est défini par l'association constante et non fortuite de caractéristiques cliniques et paracliniques telles que le type de crises, l'EEG et l'imagerie. Il comprend souvent des caractéristiques dépendantes de l'âge telles que l'âge de début et de rémission (le cas échéant), les facteurs favorisant les crises, leur survenue variable en fonction du cycle veille-sommeil et parfois le pronostic^{4,5}.

Un syndrome épileptique peut également avoir des comorbidités qui le caractérisent, telles que la déficience intellectuelle ou une comorbidité psychiatrique, combinées avec des caractéristiques spécifiques de l'EEG et de l'imagerie. Il peut avoir des implications étiologiques, pronostiques et thérapeutiques. Toutefois, il est important de noter qu'un syndrome épileptique n'a pas de corrélation parfaite avec un diagnostic étiologique et son but est plutôt de guider la conduite à tenir. Il existe de nombreux syndromes bien définis, tels que l'épilepsie absence de l'enfant ou les syndromes de West et de Dravet, mais il n'y a jamais eu à ce jour de classification formelle des syndromes épileptiques par la LICE (ILAE).⁹ Le site Web éducatif de la LICE (ILAE) (epilepsydiagnosis.org), est un excellent outil éducatif et didactique pour comprendre les critères diagnostiques et analyser les vidéos des types de crises et les caractéristiques de l'EEG de nombreux syndromes établis.

Note de la traduction en 2019, R Nabbout : La task force nosologie de la LICE (ILAE) travaille actuellement sur la définition des syndromes épileptiques.

Les Epilepsies Généralisées Idiopathiques (IGEs, initiales en anglais) sont un groupe fréquent et reconnu d'épilepsies généralisées. Les IGE englobent quatre syndromes épileptiques bien établis : l'épilepsie absence de l'enfant, l'épilepsie absence de l'adolescent (juvénile), l'épilepsie myoclonique juvénile et l'épilepsie avec crises toniques-cloniques généralisées isolées (anciennement connues sous le nom de crises Toniques-Cloniques Généralisées à l'Eveil mais cette dénomination a été modifiée, car il s'est avéré que les crises peuvent se produire à tout moment de la journée). L'intention de supprimer le terme « idiopathique » de la nomenclature de la classification des épilepsies a été discutée parce que sa définition était basée sur le concept d'une « épilepsie qui n'a aucune étiologie connue ou soupçonnée autre qu'une prédisposition héréditaire possible ». ⁴ Or le terme grec "idios" se réfère à soi-même, propre et personnel, et est donc destiné à refléter l'étiologie génétique sans le dire explicitement. Idiopathique peut donc être considéré comme un terme imprécis étant donné notre connaissance croissante et la découverte des gènes impliqués dans de nombreuses épilepsies, avec une hérédité monogénique (avec des variants pathogènes hérités ou survenant de novo) ou complexe (polygénique avec ou sans facteurs environnementaux). De plus, le mot « génétique » peut parfois être interprété à tort comme synonyme de « héréditaire ».

Il est donc plus pertinent de se référer à ce groupe de syndromes comme Epilepsies Génétiques Généralisées (GGEs, initiales en anglais) quand le clinicien estime qu'il existe suffisamment de preuves pour cette appellation. De telles preuves sont basées sur les résultats de la recherche clinique étudiant la transmission de ces syndromes chez des paires de jumeaux et des familles mais ne signifie pas que des mutations génétiques spécifiques ont été identifiées. En effet, il est actuellement rare que la mutation(s) génétique(s) causant l'épilepsie d'un patient soit déterminée, peut-être à l'exception du cas des encéphalopathies développementales et épileptiques infantiles de début précoce où beaucoup de patients ont un variant pathogène *de novo* identifié.³²

Il y a eu, cependant, une demande importante de conserver le terme IGE. Le groupe de travail a donc décidé que le terme IGE sera acceptable spécifiquement pour ce groupe de quatre syndromes épileptiques : l'épilepsie absence de l'enfant, l'épilepsie absence de l'adolescent (ou juvénile), l'épilepsie myoclonique juvénile et l'épilepsie avec crises toniques-cloniques généralisées isolées. Dans des cas individuels, le terme épilepsie génétique généralisée peut être utilisé lorsque le clinicien est à l'aise avec l'implication d'une étiologie génétique.

Épilepsies focales auto-limitées

Il y a plusieurs épilepsies focales auto-limitées débutant typiquement dans l'enfance. La plus commune est l'épilepsie auto-limitée (auto-résolutive) avec pointes centro-temporales, anciennement appelée « épilepsie bénigne à pointes Centro-temporales ». Ce groupe comprend d'autres syndromes. Les épilepsies occipitales auto-limitées (auto-résolutives) de l'enfance, avec la forme à début précoce décrite par Panayiotopoulos et la forme avec début tardif décrite par Gastaut³³ ainsi que d'autres épilepsies auto-limitées: les épilepsies auto-limitées du lobe frontal³⁴, du lobe temporal³⁵ et du lobe pariétal³⁶ dont certaines débutent à l'adolescence et même à l'âge adulte.

Etiologie

À partir du moment où le patient présente sa première crise d'épilepsie, le clinicien doit viser à déterminer l'étiologie de cette épilepsie. Différents groupes étiologiques ont été reconnus en mettant l'accent sur ceux qui ont des implications thérapeutiques. Souvent, la première investigation menée implique la neuro-imagerie, idéalement l'IRM lorsque disponible. Cela permet au clinicien de diagnostiquer une étiologie structurelle à l'origine de l'épilepsie du patient. Les cinq autres groupes étiologiques sont génétiques, infectieux, métaboliques et immunitaires, ainsi qu'un groupe de cause inconnue (Fig. 1). L'épilepsie d'un patient peut être classée dans plus d'une catégorie étiologique; les étiologies ne sont pas hiérarchiques et l'importance donnée au groupe étiologique du patient peut dépendre de la circonstance. Par exemple, un patient atteint de sclérose tubéreuse a une étiologie structurelle et génétique ; l'étiologie structurelle est critique pour la chirurgie de l'épilepsie tandis que l'étiologie génétique est majeure pour le conseil génétique et l'indication de nouvelles thérapies telles que les inhibiteurs de la voie mTOR.

Etiologie structurelle

Le concept d'étiologie structurelle est qu'une anomalie structurelle a un risque sensiblement accru d'être associée à l'épilepsie⁹. L'étiologie structurelle est évoquée quand des anomalies structurelles sont visibles sur l'IRM morphologique et quand l'évaluation électro-clinique avec les résultats de l'imagerie mènent à une conclusion que l'anomalie structurelle vue sur l'imagerie est la cause probable des crises du patient. Des étiologies structurelles peuvent être acquises telles que l'Accident vasculaire cérébral (AVC), le traumatisme crânien et l'infection, ou génétiques telles que de nombreuses malformations du développement cortical. Bien qu'il y ait une base génétique à ces malformations, l'anomalie structurelle sous-tend l'épilepsie du patient. L'identification d'une lésion structurale subtile exige des études d'IRM utilisant des protocoles spécifiques dédiés à l'épilepsie³⁷. Il existe des associations bien connues dans les épilepsies avec une étiologie structurale, comme par exemple l'association fréquente des crises méiales du lobe temporal avec la sclérose hippocampique. D'autres associations clés incluent des crises gélastiques avec les hamartomes hypothalamiques, le syndrome de Rasmussen, et le syndrome d'hémiconvulsion-hémiplégie-épilepsie.

La reconnaissance de ces associations est importante pour s'assurer que l'imagerie du patient a été soigneusement examinée à la recherche de l'anomalie structurale spécifique attendue dans le cadre de cette épilepsie ou syndrome. Ceci souligne la nécessité de considérer la chirurgie de l'épilepsie si le patient ne répond pas au traitement médical.

La base sous-jacente d'une anomalie structurelle peut être génétique ou acquise, ou les deux. Par exemple, la polymicrogyrie peut être secondaire à des mutations dans des gènes tel que *GPR56*, ou acquise, secondaire à une infection intra-utérine par le cytomégalo virus³⁸. Les causes structurelles acquises comprennent l'encéphalopathie anoxo-ischémique, le traumatisme, l'infection et les

accidents vasculaires cérébraux. Lorsqu'une étiologie structurelle a une base génétique bien définie comme la sclérose tubéreuse de Bourneville, qui est causée par des mutations dans les gènes *TSC1* et *TSC2* codant respectivement pour l'hamartine et la tuberine, les deux termes étiologiques, épilepsie structurelle et génétique, peuvent être utilisés.

Etiologie génétique

Le concept d'épilepsie génétique est qu'elle résulte directement d'une mutation génétique connue ou présumée entraînant une maladie où les crises sont un symptôme central. Les épilepsies pour lesquelles une étiologie génétique est impliquée sont très diverses et, dans la plupart des cas, les gènes sous-jacents ne sont *pas* encore connus.

Tout d'abord, une étiologie génétique peut être basée uniquement sur des antécédents familiaux d'une pathologie autosomique dominante. Par exemple, dans le syndrome d'épilepsie néonatale familiale bénigne, la plupart des individus d'une famille sont porteurs de mutations d'un gène codant pour un canal du potassium, *KCNQ2* ou *KCNQ3*³⁹. Inversement, dans le syndrome d'épilepsie autosomique dominant nocturne de lobe frontal, la mutation n'est connue que dans une petite proportion d'individus atteints à ce jour⁴⁰.

Deuxièmement, une étiologie génétique peut être suggérée par la recherche clinique dans les populations avec le même syndrome, comme pour l'épilepsie d'absence de l'enfant ou l'épilepsie myoclonique juvénile. Les preuves d'une base génétique proviennent d'études de jumeaux comme celles de Lennox dans les années 1950 et les études de ségrégation familiale^{41,42}.

Troisièmement, une base moléculaire peut avoir été identifiée et impliquer un gène unique ou ayant un effet majeur. Il y a un nombre croissant de patients présentant des anomalies génétiques connues causant des épilepsies de gravité variable. La génétique moléculaire a permis l'identification de la mutation causale dans un grand nombre de gènes de l'épilepsie, le plus souvent survenant *de novo*, dans 30% à 50% des nourrissons atteints d'encéphalopathies développementales et épileptiques sévères³². L'exemple le plus connu est le syndrome de Dravet dans lequel plus de 80% des patients ont une variante pathogène du gène *SCN1A*. Fait important, une étiologie monogénique peut causer un éventail d'épilepsies modérées à sévères, telles les mutations *SCN1A* qui sont associées au syndrome de Dravet et à l'Épilepsie Génétique avec Crises Fébriles Plus (GEFS+), et peut avoir des implications pour le traitement^{43,44}.

Comprendre le spectre phénotypique associé aux mutations d'un gène spécifique est critique car la découverte d'une mutation dans un gène spécifique peut ne pas, à elle seule, permettre d'établir le pronostic. L'interprétation de son importance doit être considérée dans le contexte de la présentation électro-clinique. Ainsi, à ce jour, la majorité des gènes montrent une hétérogénéité phénotypique et la majorité des syndromes révèlent une hétérogénéité génétique.

Lorsque l'épilepsie présente une transmission complexe, ce qui implique de multiples gènes avec ou sans contribution environnementale, des variants de susceptibilité peuvent être identifiés. Ils contribuent à la causalité mais sont insuffisants seuls pour provoquer l'épilepsie^{45,46}. Dans ce contexte, il peut n'y avoir aucune histoire familiale de crises car les autres membres de la famille n'ont pas assez de variants causant l'épilepsie pour être atteints.

Il est important de comprendre que génétique n'est pas synonyme de transmis ou héréditaire. Un nombre croissant de mutations *de novo* est identifié dans les épilepsies sévères et moins sévères.⁴⁷⁻⁵²

Cela signifie que le patient a une nouvelle mutation survenue chez lui, et qu'il est donc peu susceptible d'avoir des antécédents familiaux de crises et n'a pas hérité de la mutation génétique de ses parents. Néanmoins, ce patient a aussi une forme transmissible d'épilepsie parce que, si l'individu a une mutation dominante *de novo*, sa progéniture aura un risque de 50% d'hériter de la mutation. Mais ceci ne signifie pas nécessairement que ses enfants auront une épilepsie car l'expression de la maladie (l'épilepsie) dépendra de la pénétrance de la mutation.

Pour aller plus loin, les patients peuvent présenter un mosaïcisme pour une mutation. Cela signifie qu'ils ont deux populations de cellules, avec une population ayant la mutation et l'autre ayant l'allèle

sauvage (normal). Le mosaïcisme peut avoir un impact sur la sévérité de l'épilepsie avec des taux de mosaïcisme plus faibles entraînant une sévérité moindre, comme le montrent les études SCN1A⁵³. Une étiologie génétique n'exclut pas une contribution environnementale. Il est bien admis que les facteurs environnementaux contribuent aux crises épileptiques; par exemple, de nombreuses personnes avec épilepsies sont plus susceptibles d'avoir des crises suite à la privation de sommeil, au stress et à la maladie. Une étiologie génétique se réfère à une variante pathogène (mutation) d'effet significatif en causant l'épilepsie de l'individu.

Etiologie infectieuse

Les étiologies infectieuses sont l'étiologie la plus fréquente des épilepsies dans le monde⁵⁴. Le concept d'une étiologie infectieuse est qu'elle résulte directement d'une infection connue dans laquelle les crises sont un symptôme central. Une étiologie infectieuse est évoquée chez un patient avec épilepsie, et non chez un patient avec des crises se produisant dans le cadre d'une infection aiguë comme la méningite ou l'encéphalite. Parmi les exemples les plus courants dans des régions spécifiques du monde, citons la neurocysticercose, la tuberculose, le VIH, le paludisme cérébral, la panencéphalite subaiguë sclérosante, la toxoplasmose cérébrale et les infections materno-foetales telles que le virus Zika ou le cytomégalovirus. Ces infections ont parfois une corrélation structurelle. Une étiologie infectieuse comporte des implications spécifiques de traitement. Une étiologie infectieuse peut également se référer au développement post-infectieux de l'épilepsie, comme l'encéphalite virale avec crises séquellaires à la suite de l'infection aiguë.

Etiologie métabolique

Plusieurs désordres métaboliques sont associés à l'épilepsie. Ce cadre étiologique est en pleine expansion et une meilleure compréhension du spectre phénotypique est en train d'émerger. Le concept d'épilepsie métabolique est qu'elle résulte directement d'un désordre métabolique connu ou présumé dans lequel les crises sont un symptôme central du désordre. Les causes métaboliques se réfèrent à un défaut métabolique bien défini avec des altérations biochimiques comme la porphyrie, l'urémie, les amino-acidopathies ou les crises pyridoxino-dépendantes. Dans de nombreux cas, les troubles métaboliques sont dus à un défaut génétique. Il est probable que la grande majorité des épilepsies métaboliques ont une base génétique, mais certaines peuvent être acquises tel que le déficit en folate. L'identification des causes métaboliques spécifiques de l'épilepsie est extrêmement importante en raison des implications thérapeutiques spécifiques et de la prévention potentielle de la déficience intellectuelle.

Etiologie immune

Une épilepsie est dite d'étiologie immune quand elle résulte directement d'un trouble immunitaire dans lequel les crises sont un symptôme majeur de la maladie. Plusieurs épilepsies immunes ont été récemment identifiées avec des présentations caractéristiques chez les adultes et les enfants⁵⁴. Une étiologie immune peut être évoquée quand il y a des preuves de l'inflammation auto-immune du système nerveux central. Le diagnostic de ces encéphalites auto-immunes est en constante augmentation, dû en particulier à un meilleur accès aux dosages des anticorps. Les exemples incluent l'encéphalite à anticorps anti récepteur NMDA (*N-methyl-D-aspartate*) et l'encéphalite à anticorps anti-LGI1⁵⁵. Avec l'émergence de ces entités, ce sous-groupe étiologique mérite une catégorie spécifique, en particulier compte tenu des implications thérapeutiques avec des immunothérapies ciblées.

Etiologie Inconnue

Inconnu signifie que la cause de l'épilepsie n'est pas encore connue. Il reste beaucoup de patients avec une épilepsie pour laquelle la cause n'est pas connue. Dans cette catégorie, il est impossible de faire un diagnostic spécifique en dehors de la sémiologie électroclinique permettant par exemple de définir que c'est une épilepsie du lobe frontal. Les épilepsies pour lesquelles une cause peut être trouvée dépendent des possibilités de l'évaluation disponible pour le patient. Cela diffère selon les systèmes de santé et les différents pays et, espérons-le, s'améliorera au fil du temps dans les pays avec des ressources limitées.

Comorbidités

On est de plus en plus conscient du fait que bon nombre des épilepsies sont associées à des comorbidités comme les troubles d'apprentissage, les problèmes psychologiques et comportementaux (Fig. 1 ovale verticale à gauche). Ceux-ci vont des difficultés d'apprentissage subtiles à la déficience intellectuelle, en passant par les comorbidités psychiatriques comme les troubles du spectre autistique et la dépression, en passant par les désordres psychosociaux.

Dans les épilepsies les plus sévères, une gamme complexe de comorbidités peut survenir, y compris des déficits moteurs tels que la paralysie cérébrale ou la détérioration de la démarche, des mouvements anormaux, une scoliose, des troubles du sommeil et des désordres gastro-intestinaux. Comme l'étiologie, il est important que les comorbidités soient recherchées pour chaque patient épileptique à chaque étape de la classification, permettant l'identification précoce, le diagnostic et la prise en charge appropriée du trouble.

Nouvelle terminologie et définitions

Encéphalopathies développementales et épileptiques

Le terme « encéphalopathie épileptique » a été défini dans l'article de Berg et al. 2010 comme la situation où l'activité épileptique elle-même contribue à de graves déficiences cognitives et comportementales au-delà de ce que la pathologie sous-jacente seule (p. ex. une malformation corticale) pourrait provoquer⁹. Les déficiences globales ou sélectives peuvent s'aggraver avec le temps. Ces déficiences peuvent être de gravités variables et peuvent survenir à tout âge et dans toutes les épilepsies.

Le concept d'encéphalopathie épileptique devrait être utilisé plus largement pour les épilepsies graves à début dans la petite et grande enfance. De nombreux syndromes épileptiques associés à l'encéphalopathie ont une étiologie génétique, comme le syndrome de West, où il y a une hétérogénéité génétique marquée, et l'encéphalopathie épileptique avec pointes ondes continues pendant le sommeil (POCS), où les premiers gènes ont commencé à émerger³². Ces syndromes peuvent aussi avoir une cause acquise, comme l'encéphalopathie hypoxique-ischémique ou un accident vasculaire cérébral, ou être associés à une malformation du développement cortical, qui peut également avoir une étiologie génétique ou acquise.

Le concept d'encéphalopathie épileptique peut également être appliqué à des maladies monogéniques, comme l'encéphalopathie liées aux mutations du gène *CDKL5* et *CHD2*. Cependant, un gène donné peut causer une encéphalopathie épileptique chez certains individus et une épilepsie auto-limitée (auto-résolutive) chez d'autres ; les exemples incluent *SCN1A*, *SCN2A*, *SLC2A1*, *KCNQ2*, *KCNA2* et *CHD2*. Dans une encéphalopathie épileptique, l'activité épileptiforme abondante interfère avec le développement, provoquant souvent un ralentissement cognitif et une régression, et est

parfois associée aux comorbidités psychiatriques et comportementales. L'activité épileptique peut entraîner une régression chez une personne ayant un développement préalablement normal. Chez un patient ayant un retard préexistant, cette activité épileptique peut aussi provoquer une régression surajoutée à son niveau développemental et cognitif préexistant. Un élément clé du concept est que l'amélioration de l'activité épileptiforme peut potentiellement limiter les conséquences développementales et cognitives. Il s'agit d'un élément crucial d'un point de vue clinique et qui transparaît souvent dans les observations des familles et des cliniciens.

Beaucoup de ces anomalies génétiques graves ont également des conséquences développementales résultant directement de l'effet de la mutation génétique, en plus de l'effet potentiel de l'activité épileptique sur le développement. Ceci se manifeste de plusieurs façons : Il peut y avoir un retard de développement préexistant, compliqué après le début des crises ou à l'occasion de crises prolongées par une stagnation ou une régression des capacités cognitives.

Dans d'autres cas, le ralentissement du développement peut se produire chez un patient ayant un développement normal, le ralentissement émergeant avant l'apparition d'une activité épileptique importante à l'EEG. Un exemple bien connu est l'encéphalopathie du syndrome de Dravet, dans laquelle le ralentissement ou la régression développementale se produit entre un et deux ans, à un moment où l'activité épileptique à l'EEG n'est pas encore majeure. Ceci suggère une composante développementale en plus d'une composante épileptique, les deux étant liés à une mutation du gène *SCN1A* dans plus de 80% des cas. Dans un troisième groupe, l'épilepsie peut s'arrêter relativement tôt dans l'évolution de l'enfant mais les conséquences développementales peuvent persister, comme dans certains cas d'encéphalopathie avec mutations de *KCNQ2* ou l'encéphalopathie de *STXBP1*. Ces observations, pertinentes pour bon nombre des encéphalopathies génétiques, suggèrent qu'un élargissement de la terminologie pour inclure le mot « développemental » permet de reconnaître que les deux aspects peuvent jouer un rôle dans la présentation clinique. Ces concepts sont majeurs pour comprendre le processus de la maladie, tant pour les familles que pour les cliniciens. Il est donc proposé que le terme « encéphalopathie développementale et épileptique » soit utilisé le cas échéant et puisse être appliqué aux personnes de tout âge. Ceci permet l'utilisation de l'un ou l'autre ou des deux termes: encéphalopathie développementale où il y a juste le trouble développemental sans que l'activité épileptique fréquente soit liée à la régression ou au ralentissement du développement ; l'encéphalopathie épileptique où il n'y a aucun retard de développement préexistant et où la mutation génétique n'est pas sensée causer en elle-même le ralentissement cognitif; et enfin l'encéphalopathie développementale et épileptique où les deux facteurs jouent un rôle. Souvent, il est difficile de déterminer quelle composante, épileptique ou développementale, contribue le plus au tableau clinique d'un patient.

Beaucoup de patients présentant ces troubles ont été précédemment classés comme ayant des «épilepsies généralisées symptomatiques» ; cependant, ce terme ne sera plus employé car il a été utilisé pour un groupe de patients hautement hétérogène. Ce terme a été utilisé pour des patients présentant des encéphalopathies développementales avec épilepsie (par exemple une déficience intellectuelle avec crises d'épilepsie), des encéphalopathies épileptiques, des encéphalopathies développementales et épileptiques, ou encore des patients présentant une épilepsie généralisée ou une épilepsie généralisée et focale combinée. La nouvelle classification permettra une classification plus précise de l'épilepsie de ces personnes.

Dans de nombreux cas, lorsqu'une mutation génétique d'effet majeur est identifiée, bon nombre des encéphalopathies développementales et épileptiques bien reconnues peuvent être appelées par le nom de leur gène causal avec le mot encéphalopathie qui précède le gène, tels que « encéphalopathie *STXBP1* » ou « encéphalopathie *KCNQ2* ». Ceci est particulièrement important lorsqu'il s'agit d'une maladie génétique où les gènes sont associés à la fois à des épilepsies sévères et auto-limitées (auto-résolutives), telles que *KCNQ2* ou *SCN2A*. De cette façon, le terme « encéphalopathie » peut être utilisé pour désigner la forme grave de la maladie associée à une déficience intellectuelle.

Auto-limité et pharmaco-sensible

Avec la reconnaissance croissante de l'impact des comorbidités des épilepsies sur la vie d'un individu, il s'est avéré que le terme « bénin » puisse sous-estimer ce fardeau, particulièrement dans les syndromes d'épilepsies moins sévères, comme l'épilepsie à pointes centro-temporales et l'épilepsie absence de l'enfant (CAE). En dépit de leur description et interprétation comme des syndromes « bénins », la première peut être associée à des troubles cognitifs transitoires ou durables^{56,57} et la deuxième à des conséquences psychosociales importantes, tel que le risque accru de grossesse précoce⁵⁸.

L'article de Berg et al. de 2010⁹ suggérait de nouveaux termes pour démembrer les éléments impliqués dans le terme « bénin ». Ainsi, « bénin », en tant que description de l'épilepsie, est remplacé à la fois par « auto-limité (auto-résolutif) » et « pharmaco-sensible », chacun remplaçant une composante différente de la signification de bénin. « Auto-limité (auto-résolutif) » se réfère à la probable résolution spontanée d'un syndrome. La « pharmaco-sensibilité » signifie que le syndrome sera susceptible d'être contrôlé avec la thérapie antiépileptique appropriée. Il est important de reconnaître, cependant, qu'il y aura des personnes atteintes de ces syndromes qui ne seront pas répondeurs aux thérapies. Comme indiqué précédemment, il n'y a aucune classification formelle des syndromes par la Ligue, mais nous nous attendons à ce que cette classification des syndromes apportera ce changement et que le terme bénin sera remplacé dans les noms des syndromes spécifiques. Les termes « malin » et « catastrophique » ne seront plus utilisés ; ils seront retirés du lexique de l'épilepsie en raison de leurs connotations graves et dévastatrices.

On espère que cette nouvelle Classification des Epilepsies sera utile à la communauté des épileptologues, menant à un meilleur diagnostic, à une meilleure compréhension de l'étiologie et à des thérapies ciblées pour la maladie du patient. Il est à noter que, même lorsque l'étiologie est clairement définie, le mécanisme sous-jacent produisant les crises récurrentes reste toujours à élucider. Avec l'avènement de progrès significatifs dans la compréhension de la neurobiologie des crises et des épilepsies, il y a eu des changements majeurs de paradigmes dans les concepts qui sous-tendent la classification. Cette Classification est conçue pour refléter la compréhension actuelle, de sorte qu'elle soit pertinente pour la pratique clinique en tant qu'outil primordial pour la communication dans les domaines de la clinique et de la recherche.

References

1. Gastaut H, Caveness WF, Landolt W, et al. A proposed international classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1964;5:297–306.
2. Gastaut H. Clinical and electroencephalographical classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1969;10(Suppl.):2–13.
3. Gastaut H. Classification of the epilepsies. Proposal for an international classification. *Epilepsia* 1969;10(Suppl.):14–21.
4. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1985;26:268–278.
5. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30:389–399.
6. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981;22:489–501.

7. Engel J Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001;42:796–803.
8. Engel J. Report of the ILAE classification core group. *Epilepsia* 2006;47:1558–1568.
9. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. 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.
10. Fisher RS, Cross JH, French JA, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017;58:522–530.
11. Epilepsy ILA. Guidelines for publications from league commissions and task forces, 2014. Available at:<http://www.ilae.org/visitors/centre/guidelines.cfm>. Accessed July 2, 2015.
12. Avanzini G. A sound conceptual framework for an epilepsy classification is still lacking. *Epilepsia* 2010;51:720–722.
13. Beghi E. New classification proposals for epilepsy: a real advancement in the nosography of the disease? *Epilepsia* 2011;52:1197–1198; discussion 1205–1199.
14. Berg AT, Scheffer IE. New concepts in classification of the epilepsies: entering the 21st century. *Epilepsia* 2011;52:1058–1062.
15. Berg AT, Scheffer IE. What is at stake in a classification? *Epilepsia* 2011;52:1205–1208.
16. Camfield P. Issues in epilepsy classification for population studies. *Epilepsia* 2012;53(Suppl. 2):10–13.
17. Duncan JS. The evolving classification of seizures and epilepsies. *Epilepsia* 2011;52:1204–1205; discussion 1205–1209.
18. Engel J Jr. The etiologic classification of epilepsy. *Epilepsia* 2011;52:1195–1197; discussion 1205–1209.
19. Ferrie CD. Terminology and organization of seizures and epilepsies: radical changes not justified by new evidence. *Epilepsia* 2010;51:713–714.
20. Fisher RS. What is a classification essay? *Epilepsia* 2010;51:714–715.
21. Guerrini R. Classification concepts and terminology: is clinical description assertive and laboratory testing objective? *Epilepsia* 2010;51:718–720.
22. Jackson G. Classification of the epilepsies 2011. *Epilepsia* 2011;52:1203–1204; discussion 1205–1209.
23. Moshe SL. In support of the ILAE Commission classification proposal. *Epilepsia* 2011;52:1200–1201; discussion 1205–1209.
24. Luders HO, Amina S, Baumgartner C, et al. Modern technology calls for a modern approach to classification of epileptic seizures and the epilepsies. *Epilepsia* 2012;53:405–411.
25. Panayiotopoulos CP. The new ILAE report on terminology and concepts for the organization of epilepsies: critical review and contribution. *Epilepsia* 2012;53:399–404.
26. Shinnar S. The new ILAE classification. *Epilepsia* 2010;51:715–717.
27. Shorvon SD. The etiologic classification of epilepsy. *Epilepsia* 2011;52:1052–1057.

28. Wolf P. Much ado about nothing? *Epilepsia* 2010;51:717–718.
29. Wong M. Epilepsy is both a symptom and a disease: a proposal for a two-tiered classification system. *Epilepsia* 2011;52:1201–1203; discussion 1205–1209.
30. Scheffer I, French J, Hirsch E, et al. Classification of the epilepsies: new concepts for discussion and debate – special report of the ILAE Classification Task Force of the Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia Open* 2016;1:37–44.
31. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014;55:475–482.
32. McTague A, Howell KB, Cross JH, et al. The genetic landscape of the epileptic encephalopathies of infancy and childhood. *Lancet Neurol* 2016;15:304–316.
33. Guerrini R, Pellacani S. Benign childhood focal epilepsies. *Epilepsia* 2012;53(Suppl. 4):9–18.
34. Beaumanoir A, Nahory A. [Benign partial epilepsies: 11 cases of frontal partial epilepsy with favorable prognosis]. *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin* 1983;13:207–211.
35. Berkovic SF, McIntosh A, Howell RA, et al. Familial temporal lobe epilepsy: a common disorder identified in twins. *Ann Neurol* 1996;40:227–235.
36. Sveinbjornsdottir S, Duncan JS. Parietal and occipital lobe epilepsy: a review. *Epilepsia* 1993;34:493–521.
37. Gaillard WD, Chiron C, Cross JH, et al. Guidelines for imaging infants and children with recent-onset epilepsy. *Epilepsia* 2009;50:2147–2153.
38. Guerrini R, Dobyns WB. Malformations of cortical development: clinical features and genetic causes. *Lancet Neurol* 2014;13:710–726.
39. Grinton BE, Heron SE, Pelekanos JT, et al. Familial neonatal seizures in 36 families: clinical and genetic features correlate with outcome. *Epilepsia* 2015;56:1071–1080.
40. Tinuper P, Bisulli F, Cross JH, et al. Definition and diagnostic criteria of sleep-related hypermotor epilepsy. *Neurology* 2016;86:1834–1842.
41. Lennox WG. The genetics of epilepsy. *Am J Psychiatry* 1947;103:457–462.
42. Lennox WG. The heredity of epilepsy as told by relatives and twins. *J Am Med Assoc* 1951;146:529–536.
43. Brunklaus A, Dorris L, Ellis R, et al. The clinical utility of an SCN1A genetic diagnosis in infantile-onset epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 2013;55:154–161.
44. Mullen SA, Scheffer IE. Translational research in epilepsy genetics: sodium channels in man to interneuronopathy in mouse. *Arch Neurol* 2009;66:21–26.
45. Helbig I, Mefford H, Sharp A, et al. 15q13.3 microdeletions increase risk of idiopathic generalized epilepsy. *Nat Genet* 2009;41:160–162.
46. Dibbens LM, Mullen S, Helbig I, et al. Familial and sporadic 15q13.3 microdeletions in idiopathic generalized epilepsy: precedent for disorders with complex inheritance. *Hum Mol Genet* 2009;18:3626–3631.
47. Claes L, Del-Favero J, Ceulemans B, et al. De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet* 2001;68:1327–1332.

48. Weckhuysen S, Mandelstam S, Suls A, et al. KCNQ2 encephalopathy: emerging phenotype of a neonatal epileptic encephalopathy. *Ann Neurol* 2012;71:15–25.
49. Depienne C, Bouteiller D, Keren B, et al. Sporadic infantile epileptic encephalopathy caused by mutations in PCDH19 resembles Dravet syndrome but mainly affects females. *PLoS Genet* 2009;5:e1000381.
50. Arsov T, Mullen SA, Rogers S, et al. Glucose transporter 1 deficiency in the idiopathic generalized epilepsies. *Ann Neurol* 2012;72:807–815.
51. Scheffer IE, Grinton BE, Heron SE, et al. PRRT2 phenotypic spectrum includes sporadic and fever-related infantile seizures. *Neurology* 2012;79:2104–2108.
52. Carvill GL, Heavin SB, Yendle SC, et al. Targeted resequencing in epileptic encephalopathies identifies de novo mutations in CHD2 and SYNGAP1. *Nat Genet* 2013;45:825–830.
53. Depienne C, Trouillard O, Gourfinkel-An I, et al. Mechanisms for variable expressivity of inherited SCN1A mutations causing Dravet syndrome. *J Med Genet* 2010;47:404–410.
54. Vezzani A, Fujinami RS, White HS, et al. Infections, inflammation and epilepsy. *Acta Neuropathol* 2016;131:211–234.
55. Lancaster E, Dalmau J. Neuronal autoantigens—pathogenesis, associated disorders and antibody testing. *Nat Rev Neurol* 2012;8:380–390.
56. Staden UE, Isaacs E, Boyd SG, et al. Language dysfunction in children with rolandic epilepsy. *Neuropediatrics* 1998;29:242–248.
57. Lillywhite LM, Saling MM, Harvey AS, et al. Neuropsychological and functional MRI studies provide converging evidence of anterior language dysfunction in BECTS. *Epilepsia* 2009;50:2276–2284.
58. Wirrell EC, Camfield CS, Camfield PR, et al. Long-term psychosocial outcome in typical absence epilepsy. Sometimes a wolf in sheep's clothing. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997;151:152–158.