

# Classification de l'ILAE des crises épileptiques et épilepsies : modification pour les crises d'épilepsie chez le nouveau-né. Position du groupe de travail de l'ILAE sur les crises d'épilepsie chez le nouveau-né.

Ronit M. Pressler<sup>1,2</sup>, Maria Roberta Cilio<sup>3</sup>, Eli M. Mizrahi<sup>4</sup>, Solomon L. Moshé<sup>5,6</sup>, Magda L. Nunes<sup>7</sup>, Perrine Plouin<sup>8</sup>, Sampsa Vanhatalo<sup>9</sup>, Elissa Yozawitz<sup>5,6</sup>, Linda S. de Vries<sup>10</sup>, Kollencheri Puthenveetil Vinayan<sup>11</sup>, Chahnez C. Triki<sup>12</sup>, Jo M. Wilmshurst<sup>13</sup>, Hitoshi Yamatomo<sup>14</sup>, Sameer M. Zuberi<sup>15</sup>

## Résumé

Les crises d'épilepsie constituent l'urgence neurologique la plus fréquente chez le nouveau-né. Contrairement aux crises d'épilepsie de la petite enfance et de l'enfance, elles sont souvent symptomatiques d'une cause aiguë et elles peuvent être uniquement visible à l'EEG, sans manifestation clinique (crises uniquement électrographiques). Par conséquent, les crises d'épilepsie du nouveau-né sont difficiles à intégrer dans les schémas de classification des crises et des épilepsies élaborés pour les enfants plus âgés et les adultes. Un groupe de travail sur les crises d'épilepsie chez le nouveau-né a été créé par la Ligue internationale contre l'épilepsie (ILAE) afin d'élaborer une modification de la classification de l'ILAE de 2017 des crises et épilepsies pour qu'elle soit adaptée aux nouveau-nés. La classification des crises d'épilepsie chez les nouveau-nés met l'accent sur le rôle de l'électroencéphalographie (EEG) dans le diagnostic et comprend une classification pertinente des types de crises pour ce groupe d'âge. Le type de crise d'épilepsie est déterminé par la caractéristique clinique prédominante. De nombreuses crises d'épilepsie du nouveau-né sont uniquement électrographiques et ne présentent aucune caractéristique clinique évidente ; elles sont incluses dans la classification proposée. Les événements cliniques sans corrélation avec l'EEG ne sont pas inclus. Comme il a été démontré que les crises d'épilepsie chez le nouveau-né ont un début focal, il n'est pas nécessaire de les diviser en crises focales et généralisées. Les crises peuvent avoir une présentation motrice (automatismes, cloniques, spasmes épileptiques, myocloniques, toniques), non motrice (autonomique, arrêt du comportement) ou séquentielle. La classification permet à l'utilisateur d'utiliser le niveau de détail en classant les crises d'épilepsie dans ce groupe d'âge.

**Mots clés :** Classification, EEG, Épilepsie, Crises d'épilepsie néonatale, Sémiologie.

<sup>1</sup>Neurosciences Cliniques, UCL- Great Ormond Street Institute of Child Health, Londres, Royaume-Uni

<sup>2</sup>Département de Neurophysiologie Clinique, Great Ormond Street Hospital for Children, NHS Foundation Trust, Londres, Royaume-Uni

<sup>3</sup>Division de Neurologie Pédiatrique, Institut de Recherche Expérimentale et Clinique, Hôpital universitaire de Saint-Luc, Université Catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique

<sup>4</sup>Départements de Neurologie et Pédiatrie, Baylor College of Medicine, Houston, TX, Etats-Unis

<sup>5</sup>Division de Neurologie Pédiatrique Isabelle Rapin, Département de Neurologie Saul R. Korey, Albert Einstein College of Medicine and Montefiore Medical Center, Bronx, NY, Etats-Unis

<sup>6</sup>Département de Pédiatrie, Albert Einstein College of Medicine and Montefiore Medical Center, Bronx, NY, Etats-Unis

<sup>7</sup>Pontificia Universidade Católica do Rio Grande do Sul - PUCRS School of Medicine and the Brain Institute, Porto Alegre, RS, Brésil

<sup>8</sup>Département de Neurophysiologie Clinique, Hôpital Necker-Enfant Malades, Paris, France

<sup>9</sup>Département de Neurophysiologie Clinique et BABA Center Children's Hospital, HUS Imaging, Neuroscience Center, Helsinki Institute of Life Science, Helsinki University Central Hospital and University of Helsinki, Helsinki, Finlande

<sup>10</sup>Département de Néonatalogie, University Medical Center Utrecht, Utrecht University, Utrecht, Pays-Bas

<sup>11</sup>Département de Neurologie Pédiatrique, Amrita Institute of Medical Sciences, Cochin, Kerala, Inde

<sup>12</sup>Département de Neurologie Pédiatrique, Hedi Chaker Hospital, LR19ES15 Sfax University, Sfax, Tunisie

<sup>13</sup>Département de Neurologie Pédiatrique, Red Cross War Memorial Children's Hospital, Neuroscience Institute, University of Cape Town, Cape Town, Afrique du Sud

<sup>14</sup>Département de Pédiatrie, St. Marianna University School of Medicine, Kawasaki, Japon

<sup>15</sup>Groupe de Recherche en Neurosciences Pédiatriques, Royal Hospital for Children & Institute of Health & Wellbeing, University of Glasgow, Glasgow, Royaume-Uni

**Traduction par Stéphane Auvin et Sophie Höhn, Paris, France. Traduction révisée par Maria Roberta Cilio, Bruxelles, Belgique ; Blandine Dozières, Paris, France ; Philippe Major, Montréal, Canada ; Sylvie Nguyen Thetich, Lille, France ; Chahnez Triki, Sfax, Tunisie .**

**1 Février 2022**

### Points clés

- La Ligue internationale contre l'épilepsie (ILAE) présente une nouvelle classification pour les crises d'épilepsie chez le nouveau-né, en accord avec les classifications de l'ILAE de 2017.
- Elle souligne le rôle clé de l'électroencéphalographie (EEG) pour le diagnostic des crises d'épilepsie dans ce groupe d'âge.
- Dans ce groupe d'âge, les crises d'épilepsie sont considérées à début focal. Il n'est donc pas nécessaire de les diviser en crises focales et crises généralisées.
- Les crises d'épilepsie peuvent se produire avec ou sans manifestations cliniques (uniquement électrographiques).
- Les éléments de description sont déterminés par la caractéristique clinique prédominante et sont divisés en moteurs, non-moteurs et séquentiels.

### DÉFINITIONS

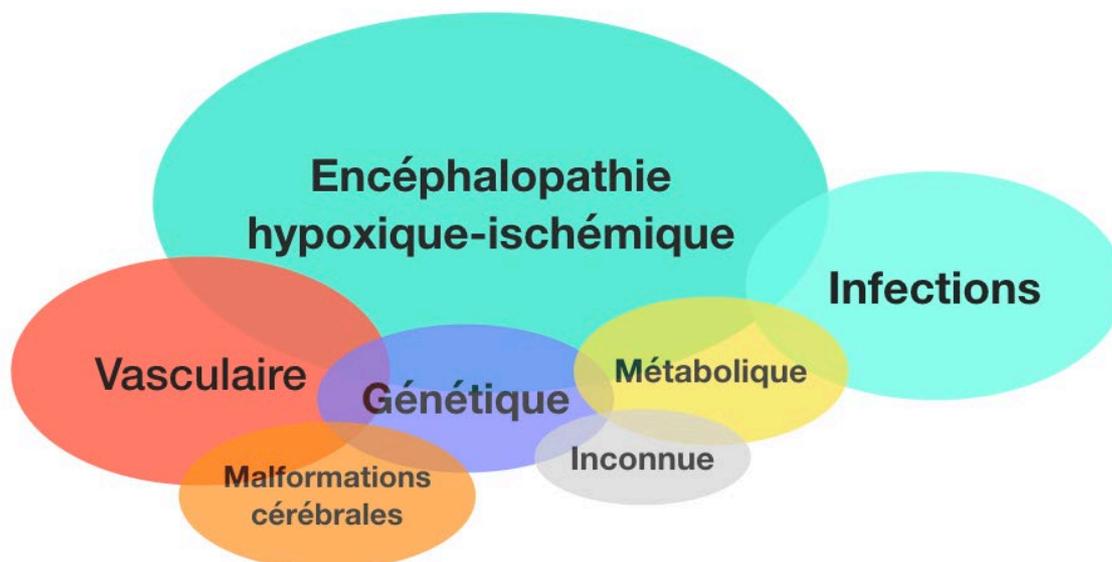
Dans le cadre du document présent, les définitions suivantes sont utilisées<sup>1,2</sup> :

- Âge gestationnel (AG) : temps écoulé entre le premier jour des dernières règles et le jour de l'accouchement (en semaines).
- Âge post-menstruel (APM) : âge gestationnel plus âge chronologique (en semaines).
- Enfant prématuré : né avant l'AG de 37 semaines.
- Période néonatale : période allant de la naissance à 44 semaines d'AG.

### INTRODUCTION

Les crises d'épilepsie constituent l'urgence neurologique la plus fréquente au cours de la période néonatale, avec une fréquence de 1 à 5 pour 1 000 naissances vivantes<sup>3-5</sup>. La majorité des crises d'épilepsie néonatales sont provoquées par une atteinte cérébrale aiguë dont l'étiologie sous-jacente est documentée ou suspectée, c'est-à-dire qu'il s'agit de crises épileptiques aiguës provoquées (auparavant également appelées crises symptomatiques aiguës, bien que le terme aiguës provoquées soit désormais préféré). Elles ne répondent pas aux critères de diagnostic d'une épilepsie, qui est définie comme répondant à l'une des conditions suivantes : (a) au moins deux crises non provoquées survenant à plus de 24 heures d'intervalle ; (b) une crise non provoquée et une probabilité de nouvelles crises similaire au risque général de récurrence après deux crises non provoquées ; et (c) le diagnostic d'un syndrome épileptique<sup>6,7</sup>. Les syndromes épileptiques peuvent se manifester pendant la période néonatale et avec la disponibilité croissante des tests génétiques, un nombre croissant d'épilepsies néonatales avec des étiologies génétiques et métaboliques est

reconnu<sup>5,8</sup>. Bien que de nombreuses causes puissent donner lieu à des crises d'épilepsie chez le nouveau-né, un nombre relativement restreint sont à l'origine de la plupart des crises d'épilepsie (Figure 1), telles qu'une encéphalopathie hypoxique-ischémique, un accident vasculaire cérébral ischémique ou hémorragique, une infection, une malformation corticale, un trouble métabolique (aigu ou inné) ou une étiologie génétique. Les causes moins fréquentes mais importantes sont le sevrage médicamenteux néonatal et le traumatisme crânien lié à la naissance.



**Figure 1.** Incidences relatives des étiologies courantes des crises d'épilepsie néonatales chez les enfants à terme<sup>3-5,8,81,82</sup>.

Les crises d'épilepsie néonatales ont été classées précédemment en trois catégories : cliniques uniquement, électrocliniques ou électrographiques uniquement<sup>9,10</sup>. Une crise purement clinique a été définie comme un paroxysme soudain de changements cliniques anormaux sans association précise avec l'EEG. Il n'existe actuellement aucune preuve que ces événements purement cliniques soient de nature épileptique (voir la revue historique ci-dessous). Une crise électroclinique se caractérise par des signes cliniques définis associés simultanément à une décharge électrographique. Une crise uniquement électrographique désigne la présence d'une crise électrographique observée à l'EEG qui n'est associée à aucun signe clinique évident (synonymes : crises cliniquement silencieuses ou infra-cliniques). L'expression "uniquement électrographique" est préférable, car elle dépend des méthodes d'observation utilisées et la crise peut ne pas être véritablement infraclinique.

Le diagnostic clinique des crises d'épilepsie néonatales est difficile, en particulier chez les nouveau-nés gravement malades, en raison de la multitude de manifestations cliniques épileptiques et non épileptiques dans le contexte des soins intensifs<sup>9,11</sup>. Dans l'étude de Malone, 20 vidéos d'événements paroxystiques chez des nouveau-nés ont été présentées à 137 professionnels de santé (principalement des néonatalogues et membres du staff des soins intensifs) dans le but de classer les mouvements observés comme étant ou non des crises d'épilepsie<sup>12</sup>. La moyenne des événements correctement identifiés était de 10 sur 20. La concordance inter-observateurs était faible, indépendamment de la spécialité des observateurs. L'état immature des voies motrices<sup>13,14</sup> chez les nouveaux-nés à terme et les prématurés peut expliquer certaines des difficultés à différencier les crises d'épilepsie des mouvements non épileptiques<sup>15</sup>. Dans certaines populations, en particulier chez les nourrissons atteints d'encéphalopathie hypoxique-ischémique (EHI), 50 à 80 % des crises d'épilepsie sont uniquement électrographiques et, par conséquent, l'ampleur de la quantité de l'activité épileptique peut être largement sous-estimée<sup>8-11,16,17</sup>. La durée totale des crises (ou durée cumulée des crises) peut être définie comme l'activité électrographique ictale (ou crise d'épilepsie) pendant une période donnée d'enregistrement EEG et exprimée en secondes de crise électrographique

additionnées<sup>18</sup>. La durée totale (cumulée) des crises doit être différenciée de la fréquence des crises, qui ne tient pas compte de la durée des crises. Le traitement des crises d'épilepsie, en particulier avec le phénobarbital, peut entraîner ce que l'on appelle le "découplage", c'est-à-dire que les crises électrocliniques deviennent uniquement électrographiques<sup>9,10,17,19-21</sup>. Bien que l'hypothermie thérapeutique pour l'encephalopathie hypoxique-ischémique réduise la charge en crise, elle peut également augmenter le découplage électroclinique<sup>11</sup>. Il est prouvé que la durée totale des crises uniquement électrographiques a un effet comparable à celui des crises électrocliniques sur le devenir neurologique<sup>16,22-26</sup>.

La Société américaine de neurophysiologie clinique a récemment défini une crise d'épilepsie électrographique chez le nouveau-né comme "*un événement EEG soudain et anormal, défini par un schéma répétitif et évolutif avec une amplitude de crête à crête d'au moins 2  $\mu$ V et une durée d'au moins 10 secondes*". Le terme "évolutif" est défini comme une évolution non équivoque de la fréquence, du voltage, de la morphologie ou de la localisation<sup>27</sup> (par exemple, une augmentation de l'amplitude et une diminution de la fréquence des décharges au fil du temps). Cette définition ne nécessite pas de changement clinique évident.

## REVUE HISTORIQUE

Les efforts historiques pour caractériser et classer les crises d'épilepsie chez le nouveau-né se sont centrés sur la mise en évidence des différences de cette classification comparée aux classifications des enfants plus âgés et des adultes. Dans ce rapport, notre objectif est d'utiliser une terminologie conforme à la classification des crises d'épilepsie et des épilepsies de l'ILAE de 2017<sup>7,28</sup>.

Les études menées dans les années 1950 et au début des années 1960 étaient axées sur les changements moteurs et comportementaux. Elles étaient fondées sur l'observation directe avec ou sans enregistrement EEG, et incluaient des crises cloniques focales, des crises toniques généralisées<sup>29-31</sup>, et plus tard des myoclonies<sup>32</sup>.

Les premiers chercheurs ont reconnu que les changements du système nerveux autonome, y compris la variation de la fréquence respiratoire, les changements vasomoteurs, la salivation, la variation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle, représentaient des manifestations des crises d'épilepsie<sup>33</sup>. Des manifestations cliniques polymorphes et atypiques ont été décrites, ces dernières comprenant un regard fixe, un réveil brusque avec un état d'alerte soudain, une déviation des yeux, un clignement des yeux, un nystagmus, un mâchonnement et des mouvements des membres tels que la nage, le rameur et le pédalage<sup>34</sup>, classés comme "anarchiques"<sup>30</sup>, "minimes"<sup>35</sup> ou "subtiles"<sup>36</sup>. Ces résultats ont abouti à la classification proposée par Volpe, qui comprend : des crises d'épilepsie cloniques multifocales, des crises cloniques focales, toniques, myocloniques et subtiles/discrètes<sup>36,37</sup>.

En corrélant l'analyse visuelle contemporaine des crises cliniques ainsi que les mesures électroencéphalographiques et polygraphiques, Watanabe et ses collègues ont identifié un large éventail de signes moteurs, comportementaux et autonomes, et ont fourni des corrélations électrocliniques détaillées. À l'aide d'enregistrements vidéos-EEG, Mizrahi et Kellaway ont également documenté les corrélations électrocliniques et ont noté que de nombreux événements cliniques précédemment signalés comme des crises présumées d'origine épileptique étaient en réalité non épileptiques<sup>9</sup>. Des événements tels que des épisodes toniques généralisés et des crises dites subtiles, qui se produisent tous deux sans corrélation EEG, pouvaient être provoqués par la stimulation et supprimés par la contention. Cela a conduit à reconsidérer la classification des crises néonatales en fonction de la physiopathologie (épileptique ou non), des relations électrocliniques (électroclinique, uniquement clinique, uniquement électrique) ou du comportement (clonique focal, tonique focal, myoclonique, spasmes, tonique généralisé, automatismes moteurs - chacun avec des qualificatifs supplémentaires pour indiquer s'ils sont considérés comme d'origine épileptique ou non). Le terme "automatismes moteurs" comprenait les mouvements oculaires, les mouvements bucco-linguaux et les "mouvements coordonnés des membres" (pédaler, nager, ramer)<sup>9</sup>.

Avec l'avènement de la surveillance électrographique prolongée au lit du patient dans l'unité de soins intensifs néonataux, il est de plus en plus établi que les crises électrographiques sans corrélation clinique

sont fréquentes, et ce particulièrement chez les nouveau-nés gravement malades. En conséquence, la définition des crises d'épilepsie néonatales a été reconsidérée, en mettant désormais l'accent sur la base électrographique des événements, avec ou sans manifestations cliniques<sup>38</sup>.

Les documents de position de l'ILAE de 2017 sur la classification des types de crises d'épilepsie et des épilepsies présentent une classification incluant les types de crises, les types d'épilepsie et les syndromes<sup>7,28</sup>. Une crise d'épilepsie est actuellement définie comme l'apparition transitoire de signes et/ou de symptômes dus à une activité neuronale anormale excessive ou synchrone dans le cerveau<sup>6</sup>. Cependant, une crise ne signifie pas nécessairement qu'une personne est épileptique. Il est à noter que les crises purement électrographiques ne sont pas incluses dans cette définition. La sémiologie des crises se caractérise par la description des signes et symptômes associés à un événement ictal. Elle sert à localiser la zone épileptogène. Chez le nouveau-né, le développement du système limbique et de ses connexions avec le mésencéphale et le tronc cérébral est plus avancé que l'organisation corticale cérébrale, ce qui peut, en partie, expliquer certaines différences dans la sémiologie des crises néonatales par rapport à celle des enfants plus âgés<sup>39</sup>.

La Commission de classification et de terminologie de l'ILAE a reconnu que les crises d'épilepsie chez le nouveau-né nécessitent des considérations particulières. C'est pourquoi un groupe de travail a été créé dans le but d'intégrer les crises d'épilepsie et les épilepsies du nouveau-né dans la classification 2017 de l'ILAE.

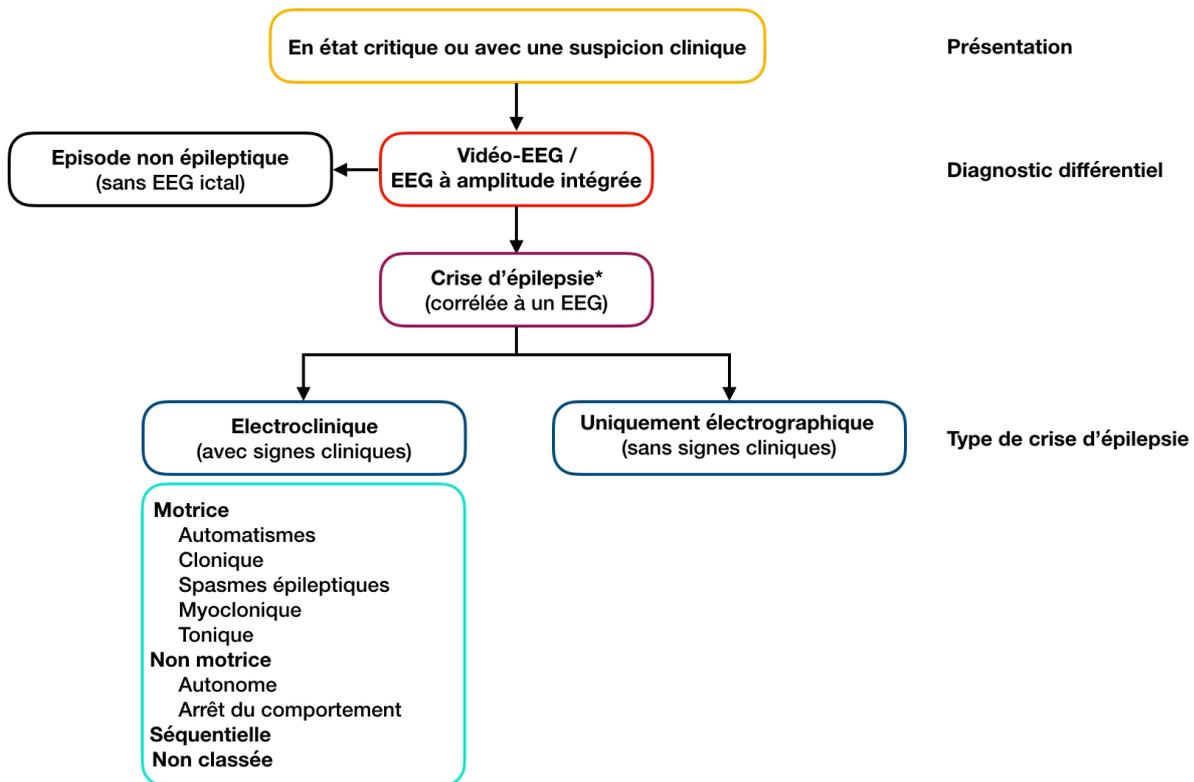
## MÉTHODES

L'objectif du groupe de travail était de développer une classification des crises d'épilepsie chez les nouveau-nés qui puisse répondre aux critères suivants :

- S'intégrer dans les classifications 2017 de l'ILAE.
- Être basée sur le phénotype électroclinique.
- Souligner le rôle clé de l'EEG dans le diagnostic des crises d'épilepsie néonatales.
- Avoir un impact sur la prise en charge et le traitement des crises.
- Être acceptée par les néonatalogues, pédiatres, épileptologues, neurophysiologues, et neurologues.
- Être utilisable dans tous les milieux de soins.

## CLASSIFICATION

La Figure 2 décrit le cadre diagnostique des crises d'épilepsie chez le nouveau-né, incluant la classification des crises d'épilepsie.



**Figure 2.** Démarche diagnostique des crises d'épilepsie chez le nouveau-né, incluant la classification des crises d'épilepsie. Adapté de la classification des crises d'épilepsie de l'ILAE de 2017<sup>7</sup>. Les nouveau-nés présentent des événements discrets suspects de crises d'épilepsie ou sont gravement malades (souvent ventilés, sédatisés et traités avec des myorelaxants en soins intensifs). \*Si aucun EEG n'est disponible, utiliser l'algorithme des niveaux de certitude diagnostique inspiré de l'évaluation de la sécurité de vaccination pendant la grossesse (Figure 5).

## Présentation

Les nouveau-nés peuvent présenter des manifestations cliniques paroxystiques suspectées d'être des crises d'origine épileptique ; il s'agit de phénomènes moteurs et non moteurs. Cependant, comme nous l'avons déjà mentionné, de nombreux nouveau-nés présentent des crises d'épilepsie essentiellement ou exclusivement électrographiques, qui ne deviennent apparentes qu'à l'EEG ou à l'EEG à amplitude intégrée (aEEG, voir ci-dessous).

## Diagnostic/Diagnostic différentiel

Chez les nouveau-nés, l'enregistrement vidéo-EEG est la référence pour le diagnostic<sup>4,9,18,40-42</sup>. Cependant, de nombreuses unités néonatales n'ont qu'un accès limité, voire aucun accès à l'EEG. Ainsi, de nombreux néonatalogues utilisent l'aEEG, un outil simplifié de neurophysiologie affichant un, ou plus généralement deux canaux d'EEG de manière filtrée et compressée<sup>43,44</sup>. Dans les situations où un EEG complet n'est pas facilement disponible, l'aEEG peut être utilisé avec un co-enregistrement des canaux bruts, bien que ses limites soient bien connues<sup>4,45</sup>.

Une certaine proportion des crises d'épilepsie sont uniquement électrographiques, tout particulièrement chez les patients avec une encéphalopathie sévère<sup>10,11,46</sup>. Chez le nouveau-né, l'immaturation du système nerveux central peut également contribuer à ce que les crises soient uniquement électrographiques. Par

conséquent, ces types de crises devraient faire partie de la classification. Le stade initial de la description d'une crise d'épilepsie chez le nouveau-né doit préciser si la crise est avec (électroclinique) ou sans signes cliniques (uniquement électrographique). Des cas ont été décrits pour lesquels des crises cliniques se produisaient à la fois avec et sans décharge EEG rythmique associée chez un patient donné ; toutefois, ceci est considéré comme rare et implique par définition que des crises électrographiques (avec ou sans corrélation clinique) se produisent également chez ce patient donné<sup>19,21</sup>. Par conséquent, seuls les événements ayant une corrélation EEG sont inclus dans cette classification. En théorie, les crises focales provenant de zones cérébrales sous-corticales telles que les systèmes limbique et péri-limbique peuvent passer inaperçues. Cependant, cette notion n'est pas, à l'heure actuelle, prouvée ou réfutée. Des études ont montré que la plupart des événements purement cliniques ne sont pas d'origine épileptique<sup>9,15</sup> et que, dans le cas des crises d'épilepsie, une décharge ictale électrographique devient apparent lors d'une surveillance EEG plus prolongée<sup>16,47</sup>. La vidéo-EEG polygraphique peut aider à évaluer toute manifestation, telle que les événements autonomiques ou les automatismes, et à diminuer le risque de diagnostics par excès des crises d'épilepsie<sup>9,15,48,49</sup>.

### **Types de crise d'épilepsie**

Nous avons utilisé la définition du type de crise d'épilepsie proposée par Fisher et ses collègues : un regroupement pertinent des caractéristiques des crises d'épilepsie à des fins de communication dans les soins cliniques, l'enseignement et la recherche<sup>7</sup>.

Type	Description	Attention particulière	Contexte clinique du type de crise d'épilepsie	Référence
Automatismes	Activité motrice plus ou moins coordonnée se produisant généralement lorsque la cognition est altérée. Ceci ressemble souvent à un mouvement volontaire et peut consister en une continuation inappropriée de l'activité motrice pré-ictale.	Généralement oraux chez les nouveau-nés. Le comportement des enfants à terme et prématurés peut imiter les automatismes ictaux, d'où l'obligation d'un EEG/aEEG.	Apparaît chez les enfants atteints d'encéphalopathie hypoxique-ischémique (EHI) et les prématurés. Fait souvent partie de crises séquentielles.	9, 83, 84
Clonique	Secousses, symétriques ou asymétriques, régulièrement répétées impliquant les mêmes groupes musculaires.	Type de crise dont le diagnostic clinique est plus fiable.	Type de crise typique d'un accident vasculaire cérébral néonatal ou d'une hémorragie cérébrale. Peut être observé dans l'EHI.	9, 12, 85-87
Spasmes épileptiques	Flexion, extension ou extension-flexion mixte soudaine des muscles principalement proximaux et tronculaires, qui dure généralement plus qu'une myoclonie mais moins qu'une crise tonique. Des formes limitées peuvent se produire : grimaces, hochements de tête ou mouvements discrets des yeux.	Brefs chez les nouveau-nés, il peut donc être difficile de les différencier des crises myocloniques sans canal EMG. Peut se produire en salves.	Rare. Peuvent être observés dans les erreurs innées du métabolisme ou les encéphalopathies épileptiques infantiles précoces du développement.	53, 88-96
Myoclonique	Contraction(s) soudaine(s), brève(s) (<100 msec), involontaire(s), unique(s) ou multiple(s), de muscles ou de groupes de muscles de topographie variable (axiale, membre proximal, distale).	Cliniquement difficile à différencier des myoclonies non épileptiques. Nécessite un EEG, idéalement avec des canaux EMG.	Type de crise typique des erreurs innées du métabolisme et des prématurés. Peut également être observée dans les encéphalopathies épileptiques infantiles précoces du développement.	88,90,91,93,94,97
Tonique	Augmentation soutenue de la contraction musculaire durant de quelques secondes à quelques minutes.	Focale, unilatérale ou bilatérale asymétrique. Posture tonique généralisée d'origine non épileptique.	Type de crise typique des encéphalopathies épileptiques infantiles précoces du développement et des épilepsies néonatales génétiques.	57,62,88,91,96,98,99,101
Autonome	Altération distincte de la fonction du système nerveux autonome impliquant les fonctions cardiovasculaires, pupillaires, gastro-intestinales, sudomotrices, vasomotrices et thermorégulatrices.	Peut impliquer la respiration (apnée). EEG/aEEG obligatoire.	Rarement isolée. Observée dans les hémorragies intraventriculaires ainsi que dans les lésions du lobe temporal ou occipital. Également décrite dans les encéphalopathies épileptiques infantiles précoces du développement	9,53,99,102-104
Arrêt du comportement en cours	Arrêt (pause) des activités, comportement figé, immobilisation, comme une absence.	EEG/aEEG obligatoire.	Rare en tant que type de crise isolée. Plus souvent observées dans le cadre des crises séquentielles.	53,105
Crise séquentielle	Ce terme est utilisé dans le manuel d'instruction de la classification opérationnelle des types de crises de l'ILAE de 2017 pour des événements présentant une séquence de signes, de symptômes et de modifications de l'EEG à différents moments.	Aucune caractéristique prédominante ne peut être déterminée, mais la crise se présente avec une variété de signes cliniques. Plusieurs caractéristiques se succèdent typiquement, avec souvent un changement de latéralisation au cours des crises ou entre elles.	Souvent observée dans les épilepsies génétiques telles que l'épilepsie auto-limitée du nouveau-né ou l'encéphalopathie associée au gène <i>KCNQ2</i> .	54,58,62,83,98-100
Crise uniquement électrographique	Subclinique, sans manifestations cliniques.	EEG/aEEG obligatoire.	Souvent observée chez les prématurés, l'EHI (particulièrement chez ceux qui présentent des lésions des ganglions de la base/du thalamus), les malades en état critique et les nouveau-nés subissant une chirurgie cardiaque.	9,11,15,81,106-109
Crise d'épilepsie non classée	Impossibilité de classer ce type de de crise d'épilepsie dans une autre catégorie en raison d'informations insuffisantes ou de caractéristiques cliniques inhabituelles.	EEG/aEEG obligatoire.		

**Tableau 1.** Crises d'épilepsie et considérations spécifiques pour les nouveau-nés de la classification des crises d'épilepsie de l'ILAE de 2017<sup>6,7</sup>. Abréviations : aEEG, EEG à amplitude intégrée ; EEG,

électroencéphalographie ; EMG, électromyographie ; EHI, encéphalopathie hypoxique-ischémique ; ILAE, Ligue internationale contre l'épilepsie ; ms, millisecondes.

Les principes de base de la classification des types de crises d'épilepsie de l'ILAE de 2017<sup>7</sup> (voir annexe S2 sur internet) reposent sur la classification de 1981, avec la division initiale des crises d'épilepsie en crises à début focal et crises à début généralisé<sup>50,51</sup>. Il a été démontré que les nouveau-nés ont des crises exclusivement focales<sup>38,52</sup>, et que la division initiale en crises focales et généralisées est donc inutile. Néanmoins, dans certaines maladies rares, comme les erreurs innées du métabolisme, les crises peuvent rapidement engager des réseaux distribués bilatéralement (spasmes ou crises myocloniques). Même dans les encéphalopathies génétiques épileptiques infantiles précoces du développement, les crises toniques sont initialement focales ou asymétriques chez le nouveau-né<sup>9,53</sup> et peuvent ensuite être généralisée dans la petite enfance. Le deuxième niveau de la classification 2017 de l'ILAE est la division en crises d'épilepsie à conscience préservée et crises d'épilepsie avec conscience altérée. Cette division n'est pas applicable aux nouveau-nés, car il n'est pas possible d'évaluer de manière fiable et reproductible la conscience et la réactivité dans ce groupe d'âge. Vient ensuite la division en crises d'épilepsie motrices et non motrices, et enfin par type de crise (Tableau 1). Bien que les crises d'épilepsie chez le nouveau-né puissent se présenter avec une variété de signes cliniques, dans la majorité des cas, une seule caractéristique prédominante peut être déterminée. De façon pragmatique, il semble préférable de classer les crises d'épilepsie en fonction de la manifestation clinique prédominante, car celle-ci est plus susceptible d'avoir des implications cliniques sur l'étiologie que la détermination de la zone de déclenchement de la crise. Il peut s'agir ou non de la première manifestation clinique. Par exemple, un nouveau-né qui présente une posture tonique focale et en plus, une myoclonie oculaire - peut être classée comme une crise tonique. Quoi qu'il en soit, comme chez les adultes, la localisation dans le cerveau doit être précisée lorsqu'elle est connue et pertinente.

Dans certaines situations, il peut être difficile d'identifier la caractéristique dominante, comme c'est le cas pour les crises d'épilepsie plus longues où une séquence de caractéristiques cliniques peut être observée, souvent avec une latéralisation changeante. Les événements présentant une séquence de signes, de symptômes et de changements EEG à différents moments ont été décrits comme "crise séquentielle" dans le manuel de classification 2017 de l'ILAE<sup>6</sup>. Comme ce phénomène est souvent observé chez les nouveau-nés, ce terme a été ajouté aux types de crises. Le terme "séquentiel" fait référence à plusieurs manifestations épileptiques survenant en séquence (pas nécessairement simultanément) dans une crise d'épilepsie donnée, et non à des manifestations dans différents types de crises (par exemple, un nouveau-né peut présenter des spasmes épileptiques et d'autres crises focales). Des exemples typiques de crises séquentielles sont observés chez les nouveau-nés souffrant d'épilepsie néonatale auto-limitée, décrites comme stéréotypées avec une variété de manifestations, comprenant des caractéristiques toniques, cloniques, autonomiques (comme l'apnée) et des automatismes, qui montrent une latéralisation variable pendant une seule crise<sup>54,55</sup>. Des crises similaires ont été signalées chez des nouveau-nés atteints d'encéphalopathie associée au gène *KCNQ2* ou *SCN2A*<sup>56-58</sup>. Les crises séquentielles doivent être différenciées des crises focales migrantes, qui sont un phénomène électroclinique décrit dans certains syndromes génétiques<sup>59</sup>.

Plusieurs types de crises d'épilepsie décrits dans la classification 2017 de l'ILAE ne peuvent être diagnostiqués chez les nouveau-nés en raison de l'absence de communication verbale et d'une communication non verbale limitée. Il s'agit des crises sensorielles, cognitives et émotionnelles. Les crises sensorielles sont définies comme une expérience perceptive qui ne sont pas en adéquation avec les stimuli du monde extérieur l'ayant causée. Ces crises peuvent, dans de rares cas, produire une sémiologie telle que des grimaces ou des pleurs, mais il est présumé que dans la grande majorité des cas, elles apparaissent comme des événements purement électrographiques. L'état de conscience et la réactivité ne peuvent pas être évalués avec précision chez les nouveau-nés et il est difficile de les classer. Toutefois, cela pourrait changer avec une technologie plus avancée ou une observation minutieuse. De même, les auras somatosensorielles ou visuelles ne peuvent être identifiées chez les nouveau-nés. En raison du tonus musculaire relativement faible et de la position couchée des nouveau-nés, la survenue de crises atoniques

ne peut être évaluée cliniquement sans méthode invasive<sup>53</sup>. Ces types de crises d'épilepsie ne sont donc pas inclus dans la nouvelle classification. Les crises motrices peuvent être décrites plus précisément à l'aide des descripteurs énumérés dans le Tableau 2. Ce cadre permet à l'utilisateur de classer la crise d'épilepsie avec autant de précision que nécessaire dans une situation donnée. La description complète comprendrait alors le type de manifestation, un descripteur et une étiologie.

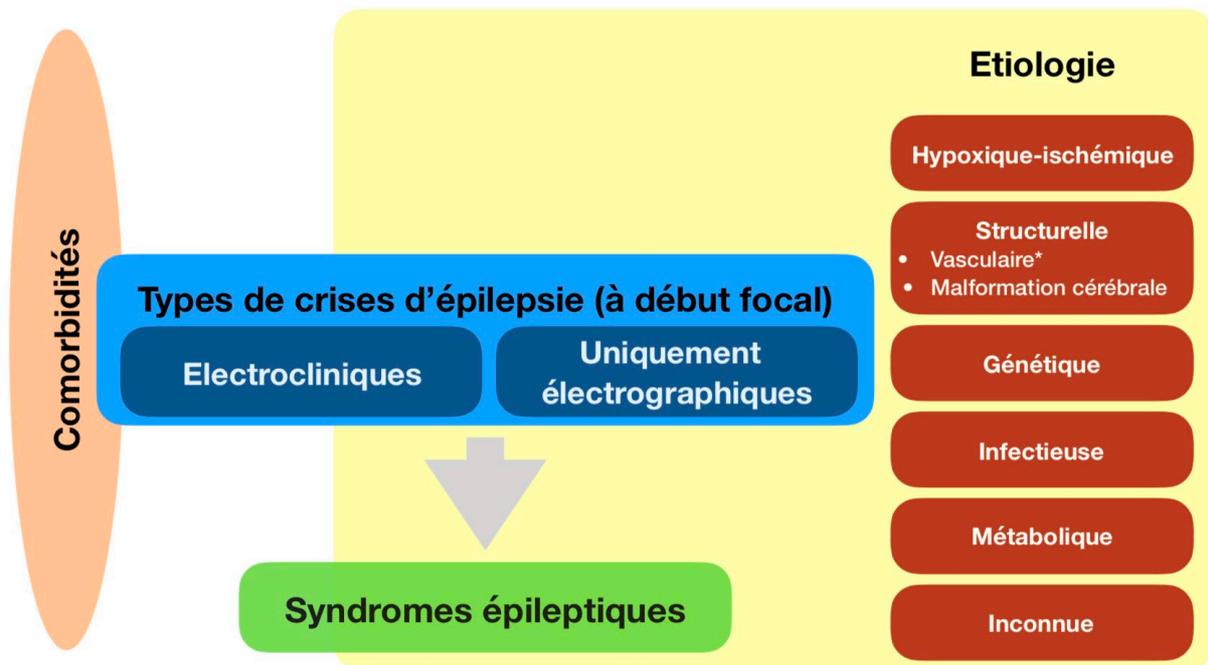
Type de crise d'épilepsie	Descripteurs
Automatismes	Unilatéraux Bilatéraux asymétriques Bilatéraux symétriques
Crise clonique	Focale Multifocale Bilatérale
Spasmes épileptiques	Unilatéraux Bilatéraux asymétriques Bilatéraux symétriques
Crise myoclonique	Focale Multifocale Bilatérale asymétrique Bilatérale symétrique
Crise tonique	Focale Bilatérale asymétrique Bilatérale symétrique

**Tableau 2.** Descripteurs des crises d'épilepsie motrices chez le nouveau-né.

### Syndromes épileptiques

Bien que la majorité des crises d'épilepsie chez le nouveau-né surviennent dans le contexte d'une maladie sévère, dans certains cas, les crises peuvent être la première manifestation d'une épilepsie infantile précoce. La différenciation précoce des crises d'épilepsie provoquées et des épilepsies à début néonatal a d'importantes implications diagnostiques, thérapeutiques et pronostiques, car l'évaluation et la prise en charge à long terme des épilepsies néonatales sont différentes de celles des crises d'épilepsie provoquées<sup>60</sup>. Les syndromes se présentant chez le nouveau-né sont les suivants<sup>61</sup> : épilepsie néonatale auto-limitée (auparavant nommée épilepsie néonatale bénigne familiale), encéphalopathie épileptique développementale infantile précoce (auparavant nommée encéphalopathie myoclonique précoce et encéphalopathie épileptique infantile précoce) (voir également la proposition du groupe de travail de l'ILAE sur la nosologie et les définitions, en préparation).

Les progrès récents de la neuro-imagerie et des techniques génomiques, ainsi que la mise en place des vidéos-EEG dans les unités de soins intensifs néonataux, permettent d'identifier des syndromes épileptiques néonataux plus discrets qu'auparavant et spécifiques à une étiologie<sup>61-63</sup>. Il est probable que la combinaison de tests génétiques plus sophistiqués et le suivi vidéo-EEG permettra l'identification et la stratification de phénotypes électrocliniques distincts, spécifiques à une étiologie<sup>58</sup>, comme le suggère la nouvelle classification des épilepsies de l'ILAE<sup>28</sup>. Ceci a été adapté aux nouveau-nés (Figure 3).



**Figure 3.** Schéma des crises d'épilepsie et syndromes épileptiques chez le nouveau-né. Adapté du schéma des épilepsies de 2017 de l'ILAE<sup>28</sup>. Dans le cadre de cet article, l'hypoxie-ischémie est considérée comme une entité distincte, car elle constitue l'étiologie la plus courante des crises d'épilepsie dans ce groupe d'âge. Il n'existe actuellement aucune preuve que les processus immunitaires jouent un rôle dans l'étiologie des crises d'épilepsie chez les nouveau-nés.

\*Y compris l'accident vasculaire cérébral ischémique aigu, l'hémorragie (intraventriculaire, sous-arachnoïdienne, intraparenchymateuse) et d'autres ischémies d'origine vasculaire (comme la leucomalacie périventriculaire).

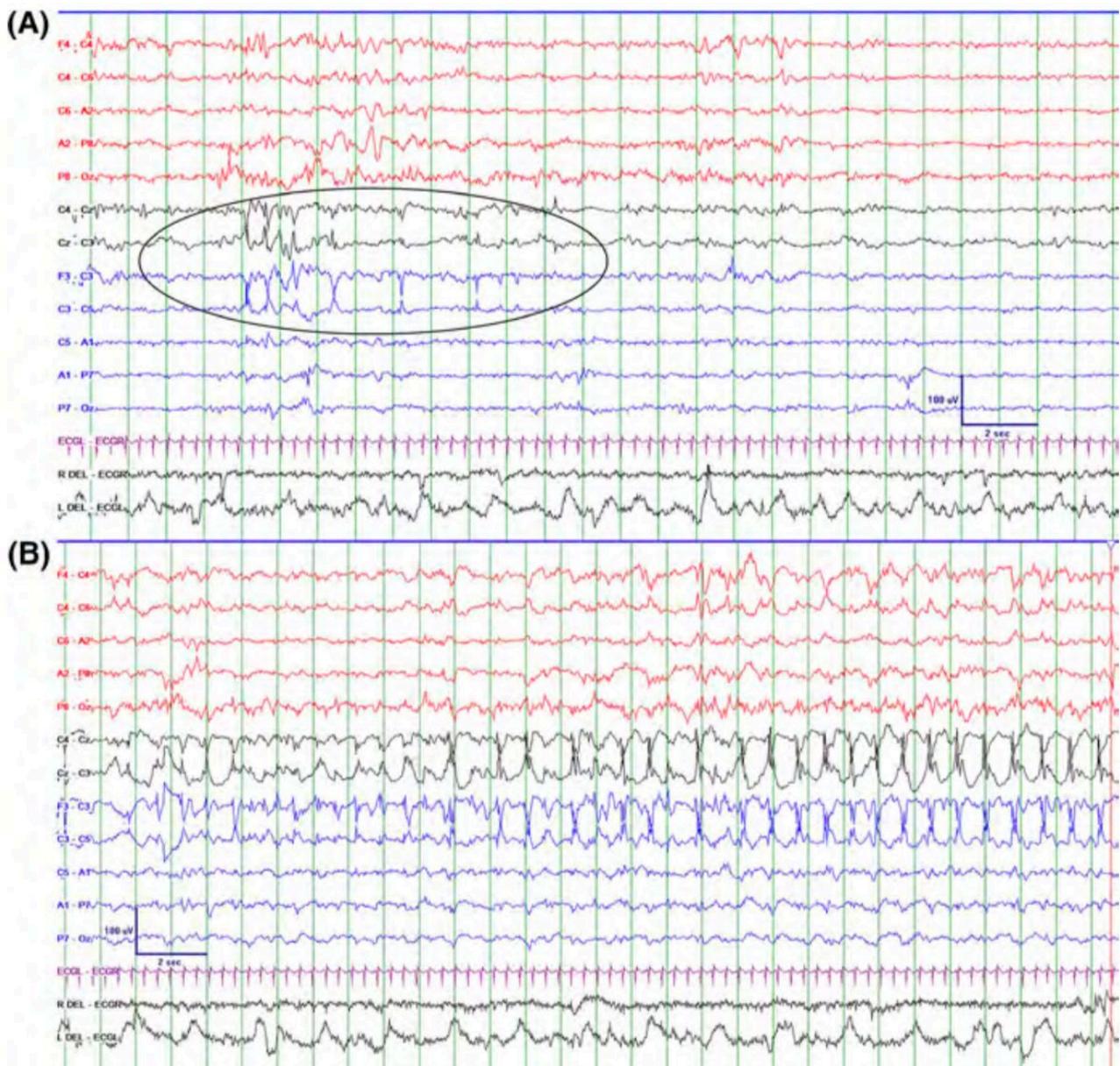
## DISCUSSION

Conformément à la nouvelle classification des crises d'épilepsie de l'ILAE<sup>7,28</sup>, une nouvelle classification de l'ILAE des crises d'épilepsie chez le nouveau-né a été développée par le groupe de travail néonatal de l'ILAE. Cette classification met l'accent sur le rôle de l'EEG dans le diagnostic des crises d'épilepsie et inclut une classification des types de crises d'épilepsie pertinente pour ce groupe d'âge. Le type de crise d'épilepsie est généralement déterminé par la caractéristique clinique prédominante. Dans la plupart des crises électrocliniques des nouveau-nés, la première caractéristique est également la caractéristique prédominante. La revue de la littérature suggère que la sémiologie des crises chez les nouveau-nés peut avoir une valeur diagnostique en ce qui concerne l'étiologie et/ou le pronostic, ce qui a donc un impact sur la prise en charge (Tableau 1). Des mouvements cloniques focaux peuvent par exemple être fréquemment observés en tant que premier signe (qui peut aussi être prédominant) de crise d'épilepsie dans les cas d'AVC périnatal.

Cependant, nombre de ces associations cliniques sont basées sur de petites études de cas ou sur une description très limitée de la sémiologie et devront être vérifiées sur un ensemble de données plus important.

Clancy et son équipe ont décrit les crises électrographiques chez les nouveau-nés comme des formes de graphoéléments stéréotypées soudaines, répétitives et évolutives avec un début, un milieu et une fin définis, et une durée minimale de 10 s<sup>66</sup>. Cependant, le choix de la durée de 10 s était explicitement arbitraire. De même, une durée minimale arbitraire de 10 s s'est également appliquée à la définition d'une crise d'épilepsie chez les adultes gravement malades<sup>64,65</sup>. Chez les nouveau-nés comme chez les adultes atteints de maladies sévères, il a été suggéré que les décharges rythmiques brèves (appelées BRD (« décharges rythmiques brèves ») ou BIRD (décharges rythmiques potentiellement ictales brèves) sont associées à des crises électrographiques plus longues présentant la même morphologie au cours du même enregistrement EEG ou d'un enregistrement ultérieur<sup>66-69</sup>, ainsi qu'à un risque accru d'évolution neurodéveloppementale anormale<sup>67</sup>. Les BRD sont définies comme des séries très brèves (<10 s) d'activité rythmique focale ou généralisée à pointes aiguës, avec ou sans évolution, qui ne correspondent à aucune figure normale ou bénigne connue et qui, chez l'adulte, ont une fréquence supérieure à 4 Hz<sup>70</sup>.

Les BRD peuvent être considérés comme faisant partie du continuum ictal-interictal. Il est intéressant de noter que la présence ou l'absence d'évolution ne fait pas partie de la définition. Il a été suggéré que certaines



BRD avec une évolution représentent des crises d'épilepsie électrographiques "très brèves" (Figure 4)<sup>69,70</sup>.

**Figure 4.** EEG d'un nouveau-né à terme présentant des crises d'épilepsie à son quatrième jour de vie, illustrant les difficultés de la définition électrophysiologique des crises d'épilepsie. **(A)** L'EEG initial montre des séries d'ondes rythmiques aiguës avec une évolution de leur morphologie et de leur fréquence dans la région centrale moyenne à gauche (Cz/C3), durant ici 7 s (encerclé). Ceci pourrait être interprété comme une décharge rythmique brève (BRD). **(B)** Une surveillance EEG prolongée ultérieure a permis d'enregistrer plusieurs crises électrographiques avec un schéma électrographique similaire sur la même région, durant jusqu'à 45 s. Il n'est pas clair pourquoi l'une de ces crises doit être considérée comme une décharge rythmique brève et l'autre comme une crise électrographique.

Nous définissons les crises d'épilepsie en période néonatale comme suit :

*Un événement électrographique caractérisé par des formes d'ondes stéréotypées soudaines, répétitives et évolutives avec un début et une fin. La durée n'est pas définie mais doit être suffisante pour démontrer l'évolution de la fréquence et de la morphologie des décharges et doit être suffisamment longue pour permettre la reconnaissance du début, de l'évolution et de la résolution d'une décharge anormale.*

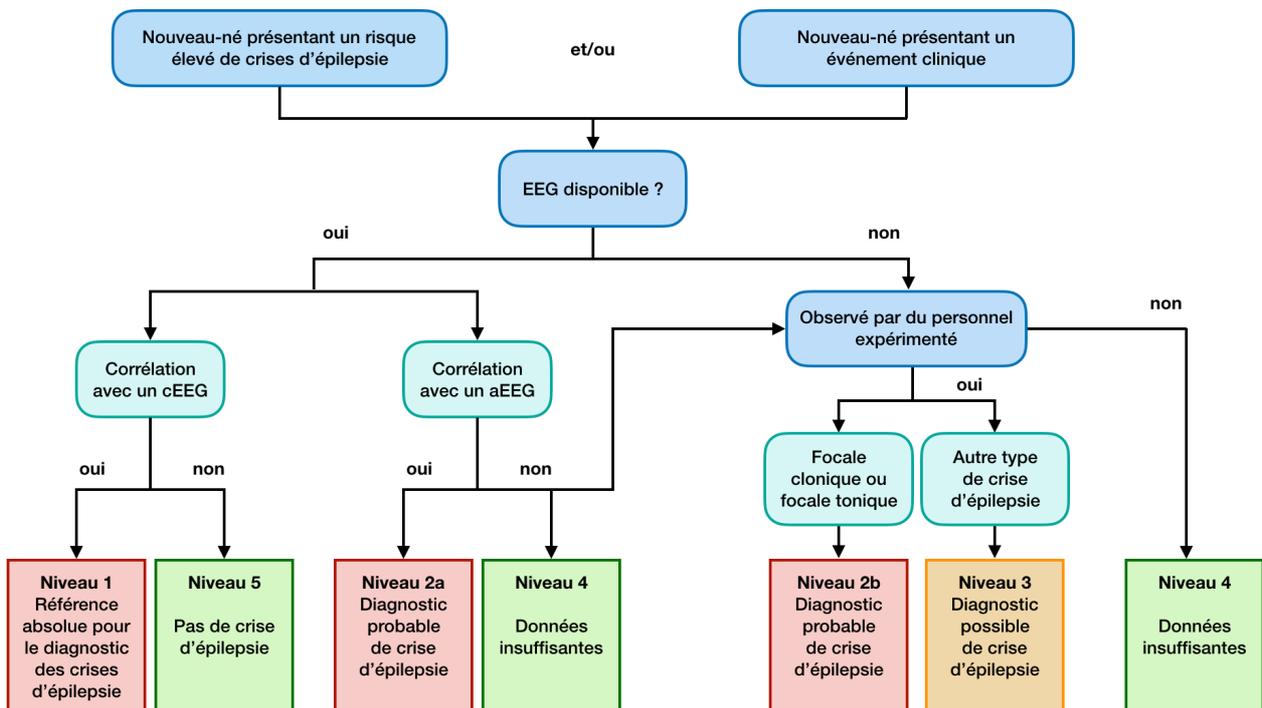
Il s'agit d'une définition conceptuelle et la manière dont elle est liée aux décisions thérapeutiques est discutée ci-dessous. Bien qu'il ait été suggéré que la durée de 10 secondes puisse permettre une meilleure fiabilité inter-juges, dans certains cas, des décharges ictales plus courtes peuvent être identifiées comme des crises d'épilepsie en raison de leur évolution et de leur morphologie similaire à d'autres événements du même enregistrement qui sont plus longs et répondent donc au critère de durée. Les BRD sans évolution ne sont pas considérées comme des crises d'épilepsie mais peuvent servir de prédicteur précoce de crises lors d'une surveillance EEG ultérieure et d'indicateur pronostique. Il existe des exceptions notables comme certaines crises d'épilepsie cliniques telles que les crises myocloniques et les spasmes.

En définissant les crises électrocliniques et les crises électrographiques uniquement, nous reconnaissons que la décision de traiter les crises d'épilepsie néonatales dépend non seulement d'un diagnostic correct mais aussi de la durée totale des crises. La durée totale (cumulée) des crises (nombre de secondes de crise électrographique au cours d'une période donnée) est associée à un mauvais pronostic, mais pas la fréquence des crises (nombre de crises au cours d'une période donnée, quelle que soit leur durée) ou le type de manifestation clinique<sup>71</sup>. Il est généralement admis que de rares crises d'épilepsie brèves peuvent ne pas nécessiter de traitement, mais qu'elles doivent entraîner une surveillance EEG afin d'évaluer la durée totale des crises épileptiques<sup>72</sup>. Il a été suggéré qu'une durée totale (cumulée) des crises >30-60 secondes par heure devrait être considéré comme l'indication à commencer le traitement<sup>72</sup>. La durée totale des crises et la fréquence des crises peuvent influencer sur l'approche thérapeutique, contrairement à la présence ou l'absence de signes cliniques<sup>25,26</sup>. Le groupe de travail de l'ILAE sur les recommandations relatives aux crises d'épilepsie néonatales met actuellement à jour les recommandations 2011 de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) sur les crises d'épilepsie chez le nouveau-né<sup>73</sup>, qui aborderont ces aspects spécifiques de la prise de décision liée au traitement.

Le groupe de travail reconnaît qu'à l'heure actuelle dans de nombreuses régions du monde l'accès aux études EEG les plus basiques n'est pas possible<sup>4,74</sup>. Prenant cela en compte, le rôle du groupe de travail était de définir l'approche de référence pour le diagnostic et la reconnaissance des crises d'épilepsie chez le nouveau-né. Cette approche peut être utilisée pour faire pression en faveur de meilleures installations, même si le processus est difficile et prend de nombreuses années avant de se réaliser.

S'il n'est pas possible de réaliser un EEG, nous souhaitons nous référer à un algorithme développé par la coopération de Brighton qui définit différents degrés de certitudes diagnostiques<sup>4</sup> en fonction des tests diagnostiques disponibles (Figure 5). L'EEG est considérée comme la référence absolue (diagnostic certain), tandis que les événements observés sur un EEG peuvent être considérés comme des crises d'épilepsie avec une "certitude probable". Si l'on ne dispose que d'une évaluation clinique, les crises cloniques focales et les crises toniques focales peuvent également être considérées comme des "crises d'épilepsie probables", tandis que d'autres événements cliniques tels que les automatismes, les crises autonomes et les crises avec arrêt du comportement nécessitent toujours une confirmation par EEG et peuvent donc être

considérés comme des "crises possibles", uniquement si aucun EEG n'est disponible. Les crises uniquement électrographiques seront, par définition, manquées sans EEG. Les postures toniques généralisées des extenseurs, sans asymétrie claire, ne sont pas considérées comme des crises d'épilepsie et des manœuvres simples au lit du patient peuvent aider à reconnaître les événements cliniques comme des comportements réflexes exagérés d'origine non épileptique<sup>9</sup>. Si la stimulation du nouveau-né provoque des comportements similaires à un événement clinique observé spontanément et soupçonné d'être une crise d'épilepsie, et que la retenue des membres du nourrisson pendant les événements spontanés entraîne l'arrêt de ces événements, on peut considérer qu'il s'agit d'événements non épileptiques. Même si ces nouveau-nés ne présentent pas de crises cliniques, l'apparition de ces mouvements paroxystiques justifie une évaluation plus approfondie, car ils peuvent aussi être associés à des troubles importants du système nerveux central et à une déficience neurologique ultérieure.



**Figure 5.** Algorithme pour déterminer les degrés de certitudes diagnostiques des crises d'épilepsie chez le nouveau-né. Cet organigramme aidera à déterminer le degré de certitude diagnostique des crises d'épilepsie chez le nouveau-né en fonction de la méthode diagnostique disponible (EEG, aEEG ou observation par du personnel expérimenté) et du type de crise. Développé par la coopération de Brighton. cEEG : EEG conventionnel ; aEEG : EEG à amplitude intégrée.

Ce document de prise de position ne traite pas de la définition ou de la classification de l'état de mal épileptique chez les nouveau-nés. L'état de mal épileptique néonatal est relativement fréquent et est associé à un mauvais pronostic, mais il n'existe aucune définition largement acceptée<sup>75</sup>. Le récent rapport du groupe de travail de l'ILAE sur l'état de mal épileptique<sup>76</sup> n'est que partiellement applicable aux nouveau-nés, car il ne traite pas de la durée totale (cumulée) des crises ni des crises électrographiques, et ne tient pas compte du fait que les lésions hippocampiques induites par l'état de mal épileptique dépendent de l'âge et sont moins susceptibles de se produire chez les plus jeunes enfants<sup>77</sup>.

Bien que ce document ait été élaboré pour les crises d'épilepsie chez le nouveau-né, nous pensons que certains aspects peuvent être facilement appliqués aux crises aiguës chez les patients atteints de maladies sévères de tout âge, en particulier dans le cadre des soins intensifs. Les crises d'épilepsie non convulsives sont fréquentes chez les patients gravement malades<sup>78</sup> et une présentation électrographique seule due à un découplage électroclinique a été décrit chez deux tiers des enfants atteints de maladies sévères présentant des crises d'épilepsie<sup>79-80</sup>. Cependant, les étiologies peuvent varier avec l'âge. D'autres évaluations prospectives de cette classification sont recommandées chez les nouveau-nés.

## REMERCIEMENTS

Des remerciements particuliers sont adressés à tous les membres de l'ILAE et à ceux qui ont contribué aux commentaires publics ; leur contribution à la finalisation de cette classification a été inestimable. D'autres commentaires clés utiles ont été reçus de la Fédération internationale de neurophysiologie clinique (un groupe ad hoc dirigé par le Dr Monika Eisermann, Paris).

## RÉFÉRENCES

1. Engle WA. Age terminology during the perinatal period. *Pediatrics*. 2004;114(5):1362–4.
2. WHO. Preterm birth, fact sheet, 2016.
3. Lanska MJ, Lanska DJ, Baumann RJ, Kryscio RJ. A population-based study of neonatal seizures in Fayette County, Kentucky. *Neurology*. 1995;45(4):724–32.
4. Pellegrin S, Munoz FM, Padula M, Heath PT, Meller L, Top K, et al. Neonatal seizures: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. 2019;37(52):7596–609.
5. Ronen GM, Penney S, Andrews W. The epidemiology of clinical neonatal seizures in Newfoundland: a population-based study. *J Pediatr*. 1999;134(1):71–5.
6. Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, French JA, Haut SR, Higurashi N, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*. 2017;58(4):531–42.
7. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, 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(4):522–30.
8. Glass HC, Shellhaas RA, Wusthoff CJ, Chang T, Abend NS, Chu CJ, et al. Contemporary profile of seizures in neonates: a prospective cohort study. *J Pediatr*. 2016;174:98–103.e1.
9. Mizrahi EM, Kellaway P. Characterization and classification of neonatal seizures. *Neurology*. 1987;37(12):1837–44.
10. Scher MS, Alvin J, Gaus L, Minnigh B, Painter MJ. Uncoupling of EEG-clinical neonatal seizures after antiepileptic drug use. *Pediatr Neurol*. 2003;28(4):277–80.
11. Nash KB, Bonifacio SL, Glass HC, Sullivan JE, Barkovich AJ, Ferriero DM, et al. Video-EEG monitoring in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia. *Neurology*. 2011;76(6):556–62.
12. Malone A, Ryan CA, Fitzgerald A, Burgoyne L, Connolly S, Boylan GB. Interobserver agreement in neonatal seizure identification. *Epilepsia*. 2009;50(9):2097–101.
13. Galanopoulou AS, Moshe SL. In search of epilepsy biomarkers in the immature brain: goals, challenges and strategies. *Biomarkers Med*. 2011;5(5):615–28.
14. Haut SR, Veliskova J, Moshe SL. Susceptibility of immature and adult brains to seizure effects. *Lancet Neurol*. 2004;3(10):608–17.
15. Murray DM, Boylan GB, Ali I, Ryan CA, Murphy BP, Connolly S. Defining the gap between electrographic seizure burden, clinical expression and staff recognition of neonatal seizures. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008;93(3):F187–F191.
16. Boylan GB, Pressler RM, Rennie JM, Morton M, Leow PL, et al. Outcome of electroclinical, electrographic, and clinical seizures in the newborn infant. *Dev Med Child Neurol*. 1999;41(12):819–25.
17. Boylan GB, Rennie JM, Pressler RM, Wilson G, Morton M, Binnie CD. Phenobarbitone, neonatal seizures, and video-EEG. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2002;86(3):F165–F170.

18. Shellhaas RA, Chang T, Tsuchida T, Scher MS, Riviello JJ, Abend NS, et al. The American clinical neurophysiology society's guideline on continuous electroencephalography monitoring in neonates. *J Clin Neurophysiol.* 2011;28(6):611–7.
19. Hahn CD, Riviello JJ. Neonatal Seizures and EEG. *NeoReviews.* 2004;5(8):e350–e355.
20. Mathieson SR, Livingstone V, Low E, Pressler R, Rennie JM, Boylan GB. Phenobarbital reduces EEG amplitude and propagation of neonatal seizures but does not alter performance of automated seizure detection. *Clin Neurophysiol.* 2016;127(10):3343–50.
21. Weiner SP, Painter MJ, Geva D, Guthrie RD, Scher MS. Neonatal seizures: electroclinical dissociation. *Pediatr Neurol.* 1991;7(5):363–8.
22. Kharoshankaya L, Stevenson NJ, Livingstone V, Murray DM, Murphy BP, Ahearne CE, et al. Seizure burden and neurodevelopmental outcome in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Dev Med Child Neurol.* 2016;58(12):1242–8.
23. McBride MC, Laroia N, Guillet R. Electrographic seizures in neonates correlate with poor neurodevelopmental outcome. *Neurology.* 2000;55(4):506–13.
24. Miller SP, Weiss J, Barnwell A, Ferriero DM, Latal-Hajnal B, Ferrer-Rogers A, et al. Seizure-associated brain injury in term newborns with perinatal asphyxia. *Neurology.* 2002;58(4):542–8.
25. Srinivasakumar P, Zempel J, Trivedi S, Wallendorf M, Rao R, Smith B, et al. Treating EEG seizures in hypoxic ischemic encephalopathy: a randomized controlled trial. *Pediatrics.* 2015;136(5):e1302–e1309.
26. van Rooij LGM, Toet MC, van Huffelen AC, Groenendaal F, Laan W, Zecic A, et al. Effect of treatment of subclinical neonatal seizures detected with aEEG: randomized, controlled trial. *Pediatrics.* 2010;125(2):e358–e366.
27. Tsuchida TN, Wusthoff CJ, Shellhaas RA, Abend NS, Hahn CD, Sullivan JE, et al. American clinical neurophysiology society standardized EEG terminology and categorization for the description of continuous EEG monitoring in neonates: report of the American clinical neurophysiology society critical care monitoring committee. *J Clin Neurophysiol.* 2013;30(2):161–73.
28. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017;58(4):512–21.
29. Burke JB. The prognostic significance of neonatal convulsions. *Arch Dis Child.* 1954;29(146):342–5.
30. Dreyfus-Brisac C, Monod N. Electroclinical studies of status epilepticus and convulsions in the newborn. In: Kellaway P, Hrachovy RA, editors. *Neurological and Electroencephalographic Correlative Studies in Infancy.* New York: Grune and Statton; 1964. p. 250–72.
31. Harris R, Tizard JP. The electroencephalogram in neonatal convulsions. *J Pediatr.* 1960;57:501–20.
32. Rose AL, Lombroso CT. A study of clinical, pathological, and electroencephalographic features in 137 full-term babies with a long-term follow-up. *Pediatrics.* 1970;45(3):404–25.
33. Schulte FJ. Neonatal convulsions and their relation to epilepsy in early childhood. *Dev Med Child Neurol.* 1966;8(4):381–92.
34. Minkowski A, Ste Anne-Dargassies S, Dreyfus-Brisac C, Samson D. Convulsive state in the newborn infant. *Arch françaises de Pédiatr.* 1955;12(3):271–84.
35. Lombroso CT. Seizures in the newborn. In: Vinken PJ, Bruyn GW, editors. *The Epilepsies Handbook of Clinical Neurology*, vol. 15. Amsterdam: North Holland; 1974. p. 189–218.
36. Volpe JJ. Neonatal seizures. *Clin Perinatol.* 1977;4(1):43–63.
37. Volpe JJ. Neonatal seizures: current concepts and revised classification. *Pediatrics.* 1989;84(3):422–8.
38. Mizrahi EM, Pressler RM. Foundations of neonatal epileptology: classification of seizures and epilepsies in the neonate and their aetiology, electroencephalography, prognosis and pathophysiology. In: Moshé SL, Cross JH, de Bellescize J, de Vries L, Nordli D, Vigevano F, editors. *Seizures and Syndromes of Onset in the First Two Years of Life.* Paris: John Libbey; 2015.
39. Germano IM, Sperber EF, Ahuja S, Moshe SL. Evidence of enhanced kindling and hippocampal neuronal injury in immature rats with neuronal migration disorders. *Epilepsia.* 1998;39(12):1253–60.
40. Lawrence R, Indera TE, Mathur AM. Developing clinical trials for the diagnosis and treatment of neonatal seizures. *J Pediatr Neurol.* 2009;7(1):69–77.
41. Plouin P, Kaminska A. Neonatal seizures. *Handb Clin Neurol.* 2013;111:467–76.

42. Silverstein FS, Jensen FE, Inder T, Hellstrom-Westas L, Hirtz D, Ferriero DM. Improving the treatment of neonatal seizures: National Institute of Neurological Disorders and Stroke Workshop Report. *J Pediatr.* 2008;153(1):12–5.e1.
43. Shellhaas RA, Soaita AI, Clancy RR. Sensitivity of amplitude-integrated electroencephalography for neonatal seizure detection. *Pediatrics.* 2007;120(4):770–7.
44. Van Rooij LGM, De Vries LS, Van Huffelen AC, Toet MC. Additional value of two-channel amplitude integrated EEG recording in full-term infants with unilateral brain injury. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2010;95(3):F160–F168.
45. Rakshasbhuvankar A, Paul S, Nagarajan L, Ghosh S, Rao S. Amplitude-integrated EEG for detection of neonatal seizures: a systematic review. *Seizure.* 2015;33:90–8.
46. Clancy RR, Legido A, Lewis D. Occult neonatal seizures. *Epilepsia.* 1988;29(3):256–61.
47. Worden LT, Chinappen DM, Stoyell SM, Gold J, Paixao L, Krishnamoorthy K, et al. The probability of seizures during continuous EEG monitoring in high-risk neonates. *Epilepsia.* 2019;60(12):2508–18.
48. Facini C, Spagnoli C, Pisani F. Epileptic and non-epileptic paroxysmal motor phenomena in newborns. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(22):3652–9.
49. Scher MS. Controversies regarding neonatal seizure recognition. *Epileptic Disord.* 2002;4(2):139–58.
50. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia.* 1981;22(4):489–501.
51. Engel J Jr. Report of the ILAE classification core group. *Epilepsia.* 2006;47(9):1558–68.
52. Nagarajan L, Ghosh S, Palumbo L. Ictal electroencephalograms in neonatal seizures: characteristics and associations. *Pediatr Neurol.* 2011;45(1):11–6.
53. Nagarajan L, Palumbo L, Ghosh S. Classification of clinical semiology in epileptic seizures in neonates. *Eur J Paediatr Neurol.* 2012;16(2):118–25.
54. Hirsch E, Velez A, Sellal F, Maton B, Grinspan A, Malafosse A, et al. Electroclinical signs of benign neonatal familial convulsions. *Ann Neurol.* 1993;34(6):835–41.
55. Sands TT, Balestri M, Bellini G, Mulkey SB, Danhaive O, Bakken EH, et al. Rapid and safe response to low-dose carbamazepine in neonatal epilepsy. *Epilepsia.* 2016;57(12):2019–30.
56. Milh M, Boutry-Kryza N, Sutera-Sardo J, Mignot C, Auvin S, Lacoste C, et al. Similar early characteristics but variable neurological outcome of patients with a de novo mutation of KCNQ2. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:80.
57. Weckhuysen S, Ivanovic V, Hendrickx R, Van Coster R, Hjalgrim H, Moller RS, et al. Extending the KCNQ2 encephalopathy spectrum: clinical and neuroimaging findings in 17 patients. *Neurology.* 2013;81(19):1697–703.
58. Zara F, Specchio N, Striano P, Robbiano A, Gennaro E, Paravidino R, et al. Genetic testing in benign familial epilepsies of the first year of life: clinical and diagnostic significance. *Epilepsia.* 2013;54(3):425–36.
59. McTague A, Appleton R, Avula S, Cross JH, King MD, Jacques TS, et al. Migrating partial seizures of infancy: expansion of the electroclinical, radiological and pathological disease spectrum. *Brain.* 2013;136(Pt 5):1578–91.
60. Shellhaas RA, Wusthoff CJ, Tsuchida TN, Glass HC, Chu CJ, Massey SL, et al. Profile of neonatal epilepsies: characteristics of a prospective US cohort. *Neurology.* 2017;89(9):893–9.
61. ILAE. [EpilepsyDiagnosis.org](http://EpilepsyDiagnosis.org). last updated 2020.
62. Olson HE, Kelly McKenna, LaCoursiere CM, Pinsky R, Tambunan D, Shain C, et al. Genetics and genotype-phenotype correlations in early onset epileptic encephalopathy with burst suppression. *Ann Neurol.* 2017;81(3):419–29.
63. Cornet MC, Sands TT, Cilio MR. Neonatal epilepsies: clinical management. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2018;23(3):204–12.
64. Chong DJ, Hirsch LJ. Which EEG patterns warrant treatment in the critically ill? Reviewing the evidence for treatment of periodic epileptiform discharges and related patterns. *J Clin Neurophysiol.* 2005;22(2):79–91.
65. Blume WT, Lüders HO, Mizrahi E, Tassinari C, van Emde BW, Engel J Jr. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia.* 2001;42(9):1212–8.
66. Nagarajan L, Palumbo L, Ghosh S. Brief electroencephalography rhythmic discharges (BERDs) in the

- neonate with seizures: their significance and prognostic implications. *J Child Neurol.* 2011;26(12):1529–33.
67. Oliveira AJ, Nunes ML, Haertel LM, Reis FM, da Costa JC. Duration of rhythmic EEG patterns in neonates: new evidence for clinical and prognostic significance of brief rhythmic discharges. *Clin Neurophysiol.* 2000;111(9):1646–53.
68. Shewmon DA. What is a neonatal seizure? Problems in definition and quantification for investigative and clinical purposes. *J Clin Neurophysiol.* 1990;7(3):315–68.
69. Yoo JY, Rampal N, Petroff OA, Hirsch LJ, Gaspard N. Brief potentially ictal rhythmic discharges in critically ill adults. *JAMA Neurol.* 2014;71(4):454–62.
70. Yoo JY, Marcuse LV, Fields MC, Rosengard JL, Traversa MV, Gaspard N, et al. Brief potentially ictal rhythmic discharge [B(I)RDs] in noncritically ill adults. *J Clin Neurophysiol.* 2017;34(3):222–9.
71. Pinchefskey EF, Hahn CD. Outcomes following electrographic seizures and electrographic status epilepticus in the pediatric and neonatal ICUs. *Curr Opin Neurol.* 2017;30(2):156–64.
72. Soul JS, Pressler R, Allen M, Boylan G, Rabe H, Portman R, et al. Recommendations for the design of therapeutic trials for neonatal seizures. *Pediatr Res.* 2019;85(7):943–54.
73. WHO. Guidelines on Neonatal Seizures. Geneva: World Health Organization; 2011.
74. Co JPT, Elia M, Engel J, Guerrini R, Mizrahi EM, Moshé SL, et al. Proposal of an algorithm for diagnosis and treatment of neonatal seizures in developing countries. *Epilepsia.* 2007;48(6):1158–64.
75. Abend NS, Wusthoff CJ. Neonatal seizures and status epilepticus. *J Clin Neurophysiol.* 2012;29(5):441–8.
76. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, et al. A definition and classification of status epilepticus—Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia.* 2015;56(10):1515–23.
77. Molinero I, Galanopoulou AS, Moshé SL. Rodent models: Where it all started with these "truths". *Eur J Paediatr Neurol.* 2020;24:61–5.
78. Claassen J, Mayer SA, Kowalski RG, Emerson RG, Hirsch LJ. Detection of electrographic seizures with continuous EEG monitoring in critically ill patients. *Neurology.* 2004;62(10):1743–8.
79. Abend NS, Gutierrez-Colina AM, Topjian AA, Zhao H, Guo R, Donnelly M, et al. Nonconvulsive seizures are common in critically ill children. *Neurology.* 2011;76(12):1071–7.
80. Schreiber JM, Zelleke T, Gaillard WD, Kaulas H, Dean N, Carpenter JL. Continuous video EEG for patients with acute encephalopathy in a pediatric intensive care unit. *Neurocrit Care.* 2012;17(1):31–8.
81. Janáčková S, Boyd S, Yozawitz E, Tsuchida T, Lamblin M- D, Gueden S, et al. Electroencephalographic characteristics of epileptic seizures in preterm neonates. *Clin Neurophysiol.* 2016;127(8):2721–7.
82. Weeke LC, Groenendaal F, Toet MC, Benders MJNL, Nievelstein RAJ, van Rooij LGM, et al. The aetiology of neonatal seizures and the diagnostic contribution of neonatal cerebral magnetic resonance imaging. *Dev. Med. Child Neurol.* 2015;57(3):248–56.
83. Ronen GM, Rosales TO, Connolly M, Anderson VE, Leppert M. Seizure characteristics in chromosome 20 benign familial neonatal convulsions. *Neurology.* 1993;43(7):1355–60.
84. Vecchi M, Suppiej A, Mastrangelo M, Boniver C. Focal motor seizure with automatisms in a newborn. *Epileptic Disord.* 2007;9(2):149–52.
85. Low E, Mathieson SR, Stevenson NJ, Livingstone V, Ryan CA, Bogue CO, et al. Early postnatal EEG features of perinatal arterial ischaemic stroke with seizures. *PLoS One.* 2014;9(7):e100973.
86. Nunes ML, Martins MP, Barea BM, Wainberg RC, Costa JC. Neurological outcome of newborns with neonatal seizures: a cohort study in a tertiary university hospital. *Arq Neuropsiquiatr.* 2008;66(2a):168–74.
87. Schulzke S, Weber P, Luetsch J, Fahnenstich H. Incidence and diagnosis of unilateral arterial cerebral infarction in newborn infants. *J Perinat Med.* 2005;33(2):170–5.
88. Ohtahara S, Yamatogi Y. Ohtahara syndrome: with special reference to its developmental aspects for differentiating from early myoclonic encephalopathy. *Epilepsy Res.* 2006;70(Suppl 1):S58–67.
89. Beniczky S, Conradsen I, Pressler R, Wolf P. Quantitative analysis of surface electromyography: biomarkers for convulsive seizures. *Clin Neurophysiol.* 2016;127(8):2900–7.
90. Kobayashi K, Inoue T, Kikumoto K, Endoh F, Miya K, Oka M, et al. Relation of spasms and myoclonus to suppression-burst on EEG in epileptic encephalopathy in early infancy. *Neuropediatrics.* 2007;38(5):244–50.
91. Watanabe K, Miura K, Natsume J, Hayakawa F, Furune S, Okumura A. Epilepsies of neonatal onset: seizure type and evolution. *Dev Med Child Neurol.* 1999;41(5):318–22.

92. Cusmai R, Martinelli D, Moavero R, Dionisi Vici C, Vigeveno F, Castana C, et al. Ketogenic diet in early myoclonic encephalopathy due to non ketotic hyperglycinemia. *Eur J Paediatr Neurol.* 2012;16(5):509–13.
93. Dalla Bernardina B, Aicardi J, Goutières F, Plouin P. Glycine encephalopathy. *Neuropadiatrie.* 1979;10(3):209–25.
94. Djukic A, Lado FA, Shinnar S, Moshé SL. Are early myoclonic encephalopathy (EME) and the Ohtahara syndrome (EIEE) independent of each other? *Epilepsy Res.* 2006;70(Suppl 1):S68–76.
95. Porri S, Fluss J, Plecko B, Paschke E, Korff CM, Kern I. Positive outcome following early diagnosis and treatment of pyridoxal-5'-phosphate oxidase deficiency: a case report. *Neuropediatrics.* 2014;45(1):64–8.
96. Milh M, Villeneuve N, Chouchane M, Kaminska A, Laroche C, Barthez MA, et al. Epileptic and nonepileptic features in patients with early onset epileptic encephalopathy and STXBP1 mutations. *Epilepsia.* 2011;52(10):1828–34.
97. Mulkey SB, Ben-Zeev B, Nicolai J, Carroll JL, Grønberg S, Jiang YH, et al. Neonatal nonepileptic myoclonus is a prominent clinical feature of KCNQ2 gain-of-function variants R201C and R201H. *Epilepsia.* 2017;58(3):436–45.
98. Numis AL, Angriman M, Sullivan JE, Lewis AJ, Striano P, Nabbout R, et al. KCNQ2 encephalopathy: delineation of the electroclinical phenotype and treatment response. *Neurology.* 2014;82(4):368–70.
99. Weckhuysen S, Mandelstam S, Suls A, Audenaert D, Deconinck T, Claes LRF, et al. KCNQ2 encephalopathy: emerging phenotype of a neonatal epileptic encephalopathy. *Ann Neurol.* 2012;71(1):15–25.
100. Wolff M, Brunklaus A, Zuberi SM. Phenotypic spectrum and genetics of SCN2A-related disorders, treatment options, and outcomes in epilepsy and beyond. *Epilepsia.* 2019;60(Suppl 3):S59–s67.
101. Kato M, Yamagata T, Kubota M, Arai H, Yamashita S, Nakagawa T, et al. Clinical spectrum of early onset epileptic encephalopathies caused by KCNQ2 mutation. *Epilepsia.* 2013;54(7):1282–7.
102. Castro Conde JR, Gonzalez-Hernandez T, Gonzalez Barrios D, Gonzalez CC. Neonatal apneic seizure of occipital lobe origin: continuous video-EEG recording. *Pediatrics.* 2012;129(6):e1616–e1620.
103. Sirsi D, Nadiminti L, Packard MA, Engel M, Solomon GE. Apneic seizures: a sign of temporal lobe hemorrhage in full-term neonates. *Pediatr Neurol.* 2007;37(5):366–70.
104. Vigeveno F, de Liso P, Bureau M, Plouin P, Neubauer BA, Trivisano M, et al. Benign neonatal and infantile seizures and epilepsies. In: Bureau M, Genton P, Dravet C, editors. *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*, 6th edn. Paris: John Libby; 2019. p. 79–90.
105. Nunes ML, Yozawitz EG, Zuberi S, Mizrahi EM, Cilio MR, Moshé SL, et al. Neonatal seizures: Is there a relationship between ictal electroclinical features and etiology? A critical appraisal based on a systematic literature review. *Epilepsia Open.* 2019;4(1):10–29.
106. Glass HC, Shellhaas RA, Tsuchida TN, Chang T, Wusthoff CJ, Chu CJ, et al. Seizures in preterm neonates: a multicenter observational cohort study. *Pediatr Neurol.* 2017;72:19–24.
107. Naim MY, Gaynor JW, Chen J, Nicolson SC, Fuller S, Spray TL, et al. Subclinical seizures identified by postoperative electroencephalographic monitoring are common after neonatal cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;150(1):169–80.
108. Scher MS, Aso K, Beggarly ME, Hamid MY, Steppe DA, Painter MJ. Electrographic seizures in preterm and full-term neonates: clinical correlates, associated brain lesions, and risk for neurologic sequelae. *Pediatrics.* 1993;91(1):128–34.
109. Vesoulis ZA, Inder TE, Woodward LJ, Buse B, Vavasseur C, Mathur AM. Early electrographic seizures, brain injury, and neurodevelopmental risk in the very preterm infant. *Pediatr Res.* 2014;75(4):564–9.