



© AndreyPopov / iStock

Épilepsie

Crise inaugurale: importance d'un diagnostic et traitement précoces

Les crises d'épilepsie sont l'une des urgences neurologiques les plus fréquentes. Cet article montre l'importance d'un bilan et d'un traitement rapides lors d'une première crise ou un événement ressemblant à une crise épileptique, et comment le bilan doit être initié précocement aux urgences, permettant un diagnostic précoce, l'introduction immédiate d'un traitement et l'amélioration du pronostic.

Dr méd. Pia De Stefano^{a,b}; Dr méd. Dominique Flügel^c; Dr méd. Pamela Agazzi^d; Prof. Dr méd. Fabienne Picard^b; Prof. Dr méd. Margitta Seeck^b

^a Unité de neuro-réanimation, Service des soins intensifs, Hôpitaux universitaires de Genève, Genève; ^b Unité d'EEG et d'épilepsie, Service de neurologie, Département de neurosciences cliniques, Hôpitaux universitaires de Genève et Faculté de médecine de Genève, Genève; ^c Klinik für Neurologie, Kantonsspital St. Gallen, St. Gallen; ^d Clinica di Neurologia, Neurocentro della Svizzera Italiana, Ente Ospedaliero Cantonale, Lugano

Introduction

Après une crise épileptique, plus de 90% des patientes et patients sont dirigés vers un service d'urgence, où l'évaluation d'une première crise constitue une tâche difficile en raison du manque de temps et de neurologues spécialisés qui organisent une prise en charge rapide. Les crises d'épilepsie sont en fait l'une des urgences neurologiques les plus fréquentes [1], après les accidents vasculaires cérébraux (AVC).

Les crises symptomatiques aiguës (ASS – «acute symptomatic seizures» –, précédemment aussi appelées crises provoquées, réac-

tives ou crises situationnelles) sont des crises survenant au moment ou en relation temporelle étroite avec une lésion aiguë du système nerveux central (généralement jusqu'à sept jours [2]) et représentent 40–50% de tous les cas de crises [3]. Leur incidence est d'environ 40/100 000 personnes, alors que l'incidence des crises non provoquées (crises survenant en l'absence d'un contexte clinique potentiellement responsable ou au-delà du délai postulé d'une ASS) varie de 50 à 70 pour 100 000. Cette différenciation est importante car le pronostic et le traitement diffèrent selon qu'il s'agit de crises ASS ou non.

Dans de nombreux cas, les crises suspectées ne sont pas épileptiques mais des événements ressemblant à des crises («imitateurs») (tab. 1) et pour lesquels aucun traitement anticonvulsivant ne doit être introduit. Les principaux «imitateurs de crise épileptique» que l'on peut avoir sont les syncopes, les crises psychogènes, des AVC ischémiques ou des accidents ischémiques transitoires (AIT). Une liste exhaustive est fournie au tableau 1.

Dans les cas de crises épileptiques, il se peut que ce ne soit pas le premier événement dans la vie d'une patiente ou d'un patient, ce qui est associé à un moins bon pronostic

à long terme et nécessite une anamnèse experte: jusqu'à 50% des personnes évaluées pour une suspicion de crise inaugurale rapportent des événements antérieurs qui n'ont pas été diagnostiqués ou n'ont jamais fait l'objet d'attention médicale.

Bilan complet après une première crise
Le début du bilan doit être un recueil anamnestique le plus précis possible, comprenant notamment les antécédents médicaux familiaux et personnels de la personne examinée (traumatisme crânien sévère associé à un risque ultérieur d'épilepsie, AVC, etc.), les circonstances de survenue du malaise (pendant le sommeil, au réveil, dans des cas de dette de sommeil, en cas de consommation récente de médicaments abaissant le seuil épileptogène, en cas de sevrage alcoolique ou en benzodiazépines) et la description la plus précise possible du malaise par les témoins (version de la tête, perte d'urines, mouvements des membres). Un examen clinique à la phase initiale (déficit moteur et/ou neuropsychologique, morsure latérale de langue, confusion prolongée, pouls, tension artérielle) en cas de présence sur place est également très impor-

tant. Par la suite, un diagnostic différentiel d'ASS versus crise non provoquée doit être établi selon la démarche diagnostique proposée sur la figure 1.

Diagnostic
L'investigation précoce d'une crise inaugurale ou d'un événement ressemblant à une crise doit comprendre, outre une anamnèse détaillée, des examens sanguins (dosage électrolytes, glycémie, toxiques, syndrome inflammatoire) et, en cas d'infection et d'étiologie auto-immune, du liquide céphalo-rachidien (LCR), deux examens essentiels: l'électroencéphalographie (EEG) et l'imagerie cérébrale (tomodensitométrie [TDM] ou imagerie par résonance magnétique [IRM]). En Suisse, l'interprétation de l'EEG est effectuée par des neurologues certifié.e.s en EEG et la présence de décharges épileptiques interictales (IED) ou – plus rarement – de crises cliniques ou subcliniques est recherchée. Les IED se produisent chez <2% des patientes et patients non épileptiques [4], c'est-à-dire que les IED sont un marqueur doté d'une très grande spécificité, mais avec une faible sensibilité. L'absence d'IED dans un EEG standard

d'environ 20 min ne signifie pas l'absence d'une épilepsie.

Le rendement d'un EEG précoce de routine a été démontré dans une population mixte d'enfants et d'adultes, y compris des enfants âgés de cinq ans [5]. Des IED ont été observés chez 51% des patientes et patients si l'EEG était réalisé dans les 24 heures, contre 39% si l'EEG était réalisé plus tard [5]. Si l'EEG de routine est normal ou ambigu mais que l'on soupçonne une épilepsie, l'EEG prolongé de sommeil (LT-EEG) fournit un rendement supplémentaire significatif et permet de détecter 20–30% d'IED supplémentaires par rapport à l'EEG de routine normal [6, 7]. Ceci est particulièrement vrai pour les personnes atteintes d'épilepsie focale. Pour les épilepsies généralisées (génétiques), comme l'épilepsie myoclonique juvénile, l'EEG est particulièrement utile s'il est réalisé lorsque les patientes et patients sont susceptibles de présenter des IED, c'est-à-dire pendant le premier cycle de sommeil lent léger, mais aussi pendant les 2–3 premières heures après le réveil [8, 9]. L'EEG est souvent tout à fait normal s'il est réalisé en plein éveil, même dans les épilepsies généralisées idiopathiques non traitées (voir fig. S1 dans l'annexe joint à l'article en ligne).

Concernant l'imagerie, la supériorité de l'IRM sur la TDM dans le contexte de la première crise a été démontrée dans plusieurs études et permet de révéler une lésion épileptogène chez environ une personne sur huit avec des lésions non évidentes à la TMD [10]. Si la TMD montre une lésion, une IRM est souvent programmée en complément pour mieux caractériser la lésion. Si la TMD est négative, mais qu'une épilepsie (focale) est suspectée, une IRM est ajoutée pour exclure toute lésion significative, y compris les tumeurs cérébrales, qui peuvent passer inaperçues à la TMD (fig. 2).

Ainsi, nous proposons d'envisager directement l'IRM, qui doit dans ces cas être interprétée par un ou une neuroradiologue formé.e, pour éviter de perdre un temps précieux concernant les prochaines étapes diagnostiques et thérapeutiques, sauf si l'on soupçonne une fracture du crâne, une hémorragie (faire alors la TMD cérébrale en urgence) ou si l'EEG présente des signes d'épilepsie généralisée idiopathique (IRM cérébrale non nécessaire).

L'IRM peut détecter des lésions dont la pertinence pour l'événement reste incertaine (par exemple, un ancien AVC sous-cortical) ou qui sont interprétées à tort comme pouvant être épileptogènes [11]. Des protocoles d'imagerie adaptés à l'épilepsie permettent de

Tableau 1: Causes des événements non épileptiques se présentant par des symptômes de chutes, perte de conscience ou confusion, symptômes moteurs ou sensoriels
«Imitateurs» de crises épileptiques
Syncope
Crise non épileptique psychogène
Accident vasculaire cérébral ischémique et accident ischémique transitoire
Amnésie globale transitoire
Migraine avec aura ou déficits neurologiques
Crampes, spasmes, sursauts, myoclonies non épileptiques (intoxication, hypoxie)
État confusionnel dans le contexte de troubles métaboliques (hypoglycémie, hyponatrémie, troubles de la fonction hépatique et rénale, etc.)
État confusionnel dans le contexte d'une démence
Amyloïde spells
Parasomnie et autres troubles du sommeil
Cataplexie
Dyskinésies paroxystiques
Hallucinations dans les troubles psychiatriques
Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (PRES)
Sclérose en plaques de type récurrent-rémittent d'apparition récente

détecter les lésions épileptogènes de manière plus fiable [12]. Le post-traitement de l'imagerie, tel que la morphométrie, est capable d'identifier des anomalies structurales subtiles mais il n'est disponible que dans des

centres spécialisés [13, 14]. L'IRM de routine a une sensibilité élevée pour identifier les lésions épileptogènes structurales (par exemple sclérose hippocampique, tumeur dysembryoplasique neuro-épithéliale

[DNET], dysplasie corticale) mais ne peut pas détecter l'épileptogénicité [15].

Néanmoins, à l'heure actuelle, il n'existe pas de biomarqueurs fiables à l'EEG ou à l'IRM permettant de classer correctement un pre-

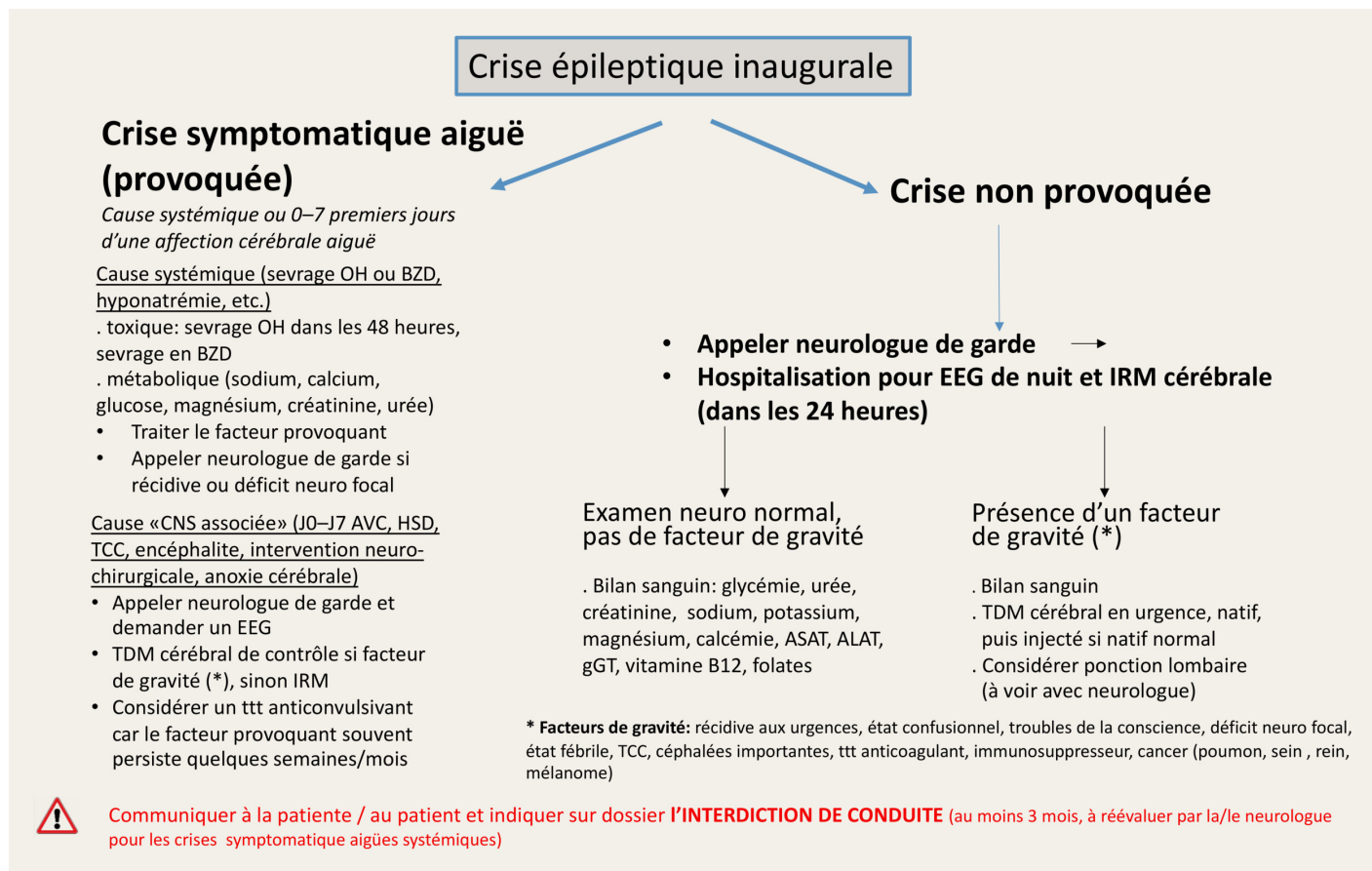


Figure 1: Bilan complet et approche diagnostique après une première crise.

ALAT: alanine aminotransférase; ASAT: aspartate aminotransférase; AVC: accident vasculaire cérébral; BDZ: benzodiazépines; CNS: système nerveux central; EEG: électroencéphalographie; gGT: gamma-glutamyltransférase; HSD: hématome sous-dural; IRM: imagerie par résonance magnétique; J: jour; OH: alcool; TCC: traumatisme crânio-cérébral; TDM: tomodensitométrie; ttt: traitement.

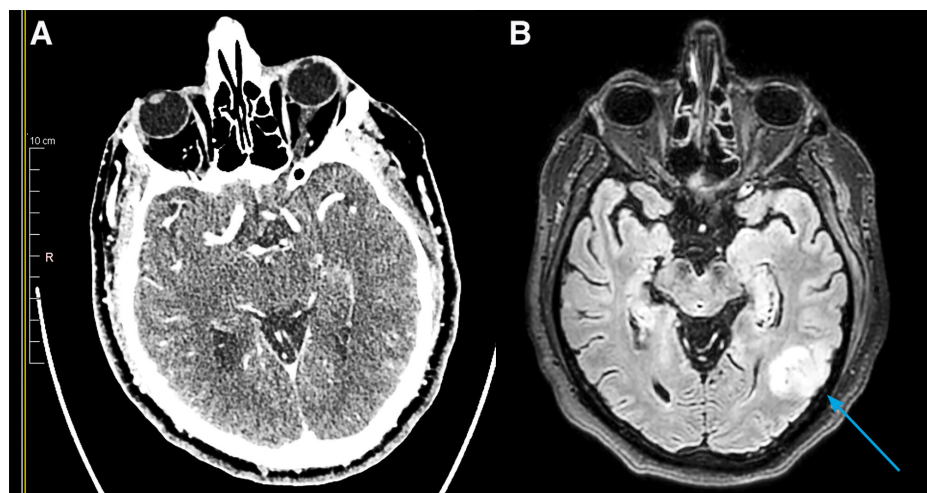


Figure 2: Patient de 65 ans présentant une première crise convulsive avec (A) une tomodensitométrie cérébrale négative (coupe axiale) et (B) une imagerie par résonance magnétique cérébrale (coupe axiale) montrant un glioblastome du cortex temporal-occipital gauche (flèche).

mier événement en tant qu'ASS, épilepsie ou événement non épileptique, en particulier si une lésion cérébrale aiguë est survenue et si en même temps l'EEG contient des anomalies épileptogènes [16, 17]. Alors que l'histoire clinique, l'EEG et la neuro-imagerie sont fondamentaux pour obtenir un diagnostic correct et déterminer l'étiologie de l'événement, seulement environ 50% des crises suspectées sont diagnostiquées de manière appropriée [18]. Un projet multicentrique en cours, le «Swiss First», a été mis en œuvre pour déterminer de nouvelles stratégies d'analyse d'EEG et IRM lors d'une première crise, afin de mieux diagnostiquer un événement épileptique et le différencier d'événements d'une autre origine [19].

Diagnostic différentiel

La liste des «imitateurs» de crises est longue et englobe des événements paroxystiques non épileptiques comme les syncopes, les événements psychogènes, les AIT, la migraine, les troubles métaboliques, végétatifs et cardiaques [20, 21]. Dans certains cas, d'autres spécialités médicales doivent être consultées. Cependant, le bilan diagnostique d'une syncope cardiaque, par exemple, est souvent long et doit parfois être réalisé à la fois par les médecins généralistes et les cardiologues, généralement en dehors de l'hôpital, et peut être compliqué pour les patientes et patients à mobilité réduite. Il est à noter que chez les personnes âgées, distinguer les crises d'épilepsie d'une syncope ou d'un AIT par la seule anamnèse est très difficile, voire impossible, étant donné la similitude de leur présentation clinique [22–24]. Le Holter-électrocardiogramme (Holter-ECG) a un faible rendement diagnostique pour les événements cardiaques et la plupart des autorités dans le domaine soulignent que l'utilisation précoce de l'ECG implantable peut être plus rentable pour le bilan des déficits neurologiques non clairs que de demander ou de répéter le Holter et le R-test pour détecter des arythmies significatives [25] (tab. 2).

Le diagnostic des crises psychogènes non épileptiques peut être retardé de plusieurs années, si la procédure d'investigation initiale est incomplète [26]. Les récurrences sont assez fréquentes et associées à des coûts élevés, si elles ne sont pas traitées. Dans deux études prospectives, 55–85% des patientes et patients présentaient des crises psychogènes persistantes, très probablement en raison de la non-standardisation des soins fournis et de la division des soins entre la psychiatrie et la neurologie [27, 28].

Plusieurs nouveaux syndromes ont été décrits au cours des 10–20 dernières années, dont le pronostic et le traitement diffèrent de ceux des épilepsies structurales ou génétiques. Par exemple, le syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (PRES), signalé pour la première fois dans les années 1990 [29], et l'encéphalite limbique auto-immune en 2008 [30], sont des maladies qui se présentent avec des crises d'épilepsie, mais qui nécessitent un traitement médical au-delà de la thérapie antiépileptique, comme des agents antihypertenseurs ou immunomodulateurs. Les pathologies sous-jacentes complexes peuvent être difficiles à identifier lors du premier événement alors que la patiente ou le patient est encore aux urgences, mais peuvent devenir apparentes avec des examens complémentaires ou un examen attentif du dossier. Si le diagnostic est erroné, ces patientes et patients et ceux avec d'autres événements «imitateurs de crises» peuvent récidiver, entraînant une morbidité et une mortalité élevées. Cela nécessite une expertise en neurologie aiguë, un domaine qui se développe depuis la création des unités et des centres de traitement des AVC et qui pourrait bien s'étendre à l'évaluation des crises d'épilepsie. Cela a été récemment démontré dans une large cohorte Suisse de 1010 patientes et patients: un bilan extensif (IRM cérébrale et LT-EEG) effectué déjà aux urgences, apportait une valeur ajoutée remarquable dans le diagnostic d'épilepsie nouvellement diagnostiquée [31].

Risque de récurrence

Les ASS ont un risque de récurrence globalement faible, variant de très faible pour les étiologies systémiques (i.e. 5% pour l'hyponatremie), à élevé pour les causes cérébrales (30–40% encéphalite virale, 10–18% AVC hémorragique) [32, 33] (Tab. 3 [33]). La mortalité initiale d'une ASS au cours du premier mois est 8,9 fois plus élevée par rapport à une crise non provoquée. Les personnes ayant subi une première crise symptomatique aiguë ont 80% moins de risques de subir une deuxième crise que les personnes ayant subi une première crise non provoquée [32].

Le risque de récurrence d'une crise non provoquée varie de 21–45% et est le plus élevé au cours des deux premières années [17, 18, 34]. Le risque de récurrence augmente en présence de crises prolongées, d'un état de mal épileptique, d'ASS antérieures, d'une paralysie de Todd ou de la présence d'IED à l'EEG [35]. Après une première crise sans anomalies à l'EEG ou à l'IRM, le risque de récurrence est de 19–26% à un an et de 30–35% à cinq ans [36],

alors qu'en cas de présence d'IED à l'EEG ou de présence d'une lésion à l'IRM, le risque passe à >60% [5, 36, 37]. En l'absence d'anomalies à l'EEG ou à l'IRM, mais si la patiente ou le patient souffre d'une deuxième crise non provoquée, le risque de récurrence est également élevé, avec 60% au cours de la première année et 70% dans les quatre ans en l'absence de traitement [38]. Si le risque global est calculé à 60% ou plus, on considère que la patiente ou le patient souffre d'une épilepsie (ou «épilepsie maladie») et qu'il faut introduire des médicaments anticonvulsivants (ASM) [39].

Traitement immédiat au lieu d'attendre une deuxième crise

Le diagnostic d'épilepsie peut être établi à la survenue d'une crise d'épilepsie non provoquée en présence d'anomalies EEG ou IRM ou en présence de deux crises d'épilepsie espacées d'au moins 24 heures [39], car on retient un risque de récurrence d'au moins 60%.

Compte tenu que la définition d'épilepsie se base sur une estimation du risque de récurrence, des considérations pratiques peuvent être apportées. Par exemple, nous ne diagnostiquerons pas une personne comme ayant une épilepsie si les deux crises surviennent à >30 ans d'intervalle, même si elles sont par définition à >24 heures d'intervalle.

Une large étude multicentrique randomisée (essai MESS [40]) a montré que le traitement «immédiat», c'est-à-dire l'instauration du traitement après la première crise non provoquée au lieu d'attendre un deuxième événement, donnait de meilleurs résultats, sans préciser le délai entre l'événement et l'instauration des médicaments anticonvulsivants [40]. Il est intéressant de noter que cette étude et d'autres études ont montré que les crises antérieures sont un facteur de risque de récurrence des crises dans le nouveau diagnostic d'épilepsie [40–42]. La récurrence des crises était plus élevée au cours des deux premières années et restait différente jusqu'à huit ans si les patientes et patients avaient subi des crises antérieures (non traitées), indépendamment du fait qu'un traitement immédiat ou différé ait été proposé [40], ce qui suggère un rôle crucial de l'ASM après le premier événement. Une récente étude monocentrique a bien démontré comme, chez les personnes diagnostiquées d'épilepsie nouvelle après un premier événement, un traitement précoce dans les premières 48 heures était associé à un meilleur pronostic dans les cinq ans suivants [43].

Ainsi, un bilan et un traitement rapides après une première crise non provoquée, en

tant que symptôme d’une épilepsie nouvelle, sont de la plus haute importance pour minimiser le risque de récurrence au cours des années suivantes.

Une ASS n’a pas une indication formelle à l’initiation d’un traitement anticonvulsivant; cela est particulièrement vrai dans les cas des ASS liées à un contexte systémique (hyponatrémie, hypoglycémie). Par contre, en cas de crise provoquée liée à une pathologie céré-

brale (e.g. AVC hémorragique, atteinte dans le contexte aigu d’une encéphalite herpétique), un traitement est souvent introduit pendant la phase aiguë si on retient l’EEG ainsi que des lésions aiguës puis chroniques sur l’IRM ce qui remplirait les critères d’«épilepsie maladie», bien qu’un contexte aigu «provoquant» durant la première crise est noté. Selon le contexte clinique particulier, par exemple des personnes âgées avec haut

risque de fracture en cas de récurrence de crise, lésion séquellaire cérébrale, une médication au long cours pourrait être considérée.

Considérations thérapeutiques

45,7% des patientes et patients répondent au premier médicament, à condition d’une bonne compliance médicamenteuse [44]. En Suisse, plusieurs médicaments peuvent être introduits en tant que monothérapie initiale

Tableau 2: Suggestion pour le diagnostic différentiel entre syncope (convulsivante) et crise d’épilepsie

	Crise d’épilepsie	Syncope
Contexte	Aucun	Stress, effort, agitation, passage en orthostatisme, déshydratation, forte émotion, prise de sang
Signes précédant l’épisode	Aucun, sinon aura, symptômes focaux, hallucinations sensorielles, automatismes	Faiblesse, vertige, pâleur, hypersudation, palpitations
Sémiologie	Myoclonies (>20) après la phase tonique (crise tonico-clonique généralisée), durée 1–2 minutes	Si myoclonies: myoclonies (<10) sans phase tonique, durée <1 minute
Après l’épisode	Respiration stertoreuse; coma ou confusion post-ictale (10 minutes – 1 heure); paralysie de Todd	Récupération rapide sans déficit neurologique; une récupération lente peut survenir chez les personnes âgées.
Yeux	Yeux ouverts, déviation du regard ou réversion oculaire	Yeux fermés ou réversion oculaire
Si morsure de langue	Morsure de la langue latérale	Morsure de la langue apicale

Tableau 3: Étiologies des crises symptomatiques aiguës [33]

Pathologie cérébrale	AVC ischémique (3–6%)
	AVC hémorragique (10–18%)
	Thrombose veineuse cérébrale (40%)
	Encéphalite virale (40–60%)
	Méningite bactérienne (17–27%)
	Encéphalite auto-immune (33–100%)
	Trauma cérébral (2–15%)
	PRES (60–75%)
	Encéphalopathie hypoxico-ischémique (30%)
Contexte systémique	Hyponatrémie (<125 mmol/l) (5%)
	Hypoglycémie (<2 mmol/l) (<5%)
	Hypocalcémie (<1,2 mmol/l) (<5%)
	Hypomagnésémie (<0,3 mmol/l) (<5%)

AVC: accident vasculaire cérébral; PRES: syndrome d’encéphalopathie postérieure réversible.

(actuellement: lévétiracétam, lamotrigine, valproate, zonisamide, eslicarbazépine, carbamazépine, oxcarbazépine, phénobarbital, phénytoïne), tandis qu'un traitement d'appoint avec un second médicament peut être envisagé après l'échec de la monothérapie (par exemple le pérampandol). Le choix doit être basé sur les comorbidités et la comédication afin de minimiser les interactions médicamenteuses (par exemple avec un traitement oncologique ou anticoagulant concomitant). L'absence de réponse à un premier médicament (à vérifier par un taux sanguin résiduel) diminue les chances de contrôle des crises au cours des années suivantes, obtenu dans seulement 10–20% des cas. Cependant, la véritable pharmacorésistance, c'est-à-dire l'absence de réponse à deux médicaments, est rare au cours des premières années et on doit inciter les praticien.ne.s ou les neurologues traitant.e.s à vérifier les taux sanguins (le médicament est-il pris?, les taux plasmatiques de médicament sont-ils trop bas?) ou le diagnostic (événements non épileptiques?). Si les crises persistent, malgré tous les efforts, une évaluation complète plus approfondie en milieu hospitalier est indiquée.

Conclusions

Un bilan adéquat et complet des patientes et patients présentant une première crise ou un événement de type épileptique est d'extrême importance pour améliorer le pronostic et est plus susceptible d'être associé à une vie sans crise ou sans récurrence. Le bilan doit être initié rapidement aux urgences ou dans les jours qui suivent l'événement, si possible dans des unités ou réseaux de «première crise». Une investigation précoce permet également un diagnostic correct précoce et, en cas de nouveau diagnostic d'épilepsie, l'introduction immédiate d'un traitement, ce qui peut réduire les récurrences des crises. Une telle approche conduit à une réduction des comorbidités ou de la mortalité liée aux crises épileptiques et est également rentable car elle permet d'économiser des ressources médicales humaines et matérielles liées aux récurrences (coûts directs), et de diminuer les coûts indirects (par exemple, l'absence au travail, assurance-invalidité [AI]).

L'essentiel pour la pratique

- Les crises d'épilepsie sont l'une des urgences neurologiques les plus fréquentes; il peut s'agir de crises symptomatiques aiguës ou de crises non provoquées, présentant différents risques de récurrence.
- Le bilan d'une première crise suspectée doit être initié rapidement (le jour même ou dans les jours qui suivent l'événement), idéalement déjà dans un service des urgences.
- L'investigation précoce d'une crise d'épilepsie suspectée doit débiter par un recueil anamnestique précis comprenant les antécédents, les circonstances de survenue du malaise et la description la plus précise possible du malaise par les témoins.
- L'investigation précoce d'une crise non-provoquée comprend l'électroencéphalographie dans les 24 heures et l'imagerie cérébrale (tomodensitométrie ou si possible, d'emblée une imagerie par résonance magnétique).
- Un examen précoce permet de poser un diagnostic correct et, en cas d'épilepsie nouvellement diagnostiquée, d'introduire immédiatement un traitement, ce qui réduira les récurrences et améliorera le pronostic.

Correspondance

Dr méd. Pia De Stefano
Unité de neuro-réanimation
Service des soins intensifs
Hôpitaux universitaires de Genève
Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4
CH-1205 Genève
[pia.destefano\[at\]hcuge.ch](mailto:pia.destefano[at]hcuge.ch)

Funding Statement

MS et PDS ont été soutenus par la subvention CRS115-180365 du Fonds national suisse.

Conflict of Interest Statement

MS a déclaré d'être actionnaire d'Epilog NV. Les autres auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts potentiels.

Author Contributions

Concept, PDS, MS; Méthodologie, PDS, DF, PA, FP, MS; Visualisation, PDS, FP, MS; Écriture, révision, édition, PDS, DF, PA, FP, MS; Supervision, FP, MS. Tous les auteurs ont lu le manuscrit soumis et sont coresponsables de tous les aspects de l'article.



Dr méd. Pia De Stefano

Unité de neuro-réanimation, Service des soins intensifs, Hôpitaux universitaires de Genève, Genève

Références

- 1 Bank A, Bazil C. Emergency Management of Epilepsy and Seizures. *Semin Neurol.* 2019;39:073–81.
- 2 Beghi E, Carpio A, Forsgren L, Hesdorffer DC, Malmgren K, Sander JW, et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia.* 2010;51:671–5.
- 3 Hauser WA, Beghi E. First seizure definitions and worldwide incidence and mortality. *Epilepsia.* 2008;49:8–12.
- 4 So EL. Interictal Epileptiform Discharges in Persons Without A History of Seizures: What Do They Mean? *J Clin Neurophysiol.* 2010;27:229–38.
- 5 King MA, Newton MR, Jackson GD, Fitt GJ, Mitchell LA, Silvapulle MJ, et al. Epileptology of the first-seizure presentation: a clinical, electroencephalographic, and magnetic resonance imaging study of 300 consecutive patients. *Lancet.* 1998;352:1007–11.
- 6 Fisch L, Lascano AM, Vernaz Hegi N, Girardin F, Kapina V, Heydrich L, et al. Early specialized care after a first unprovoked epileptic seizure. *J Neurol.* 2016;263:2386–94.
- 7 Mendez OE, Brenner RP. Increasing the Yield of EEG. *J Clin Neurophysiol.* 2006;23:282–93.
- 8 Ghogassian DF, D'Souza W, Cook MJ, O'Brien TJ. Evaluating the Utility of Inpatient Video-EEG Monitoring. *Epilepsia.* 2004;45:928–32.
- 9 Fittipaldi F, Currà A, Fusco L, Ruggieri S, Manfredi M. EEG discharges on awakening: A marker of idiopathic generalized epilepsy. *Neurology.* 2001;56:123–6.
- 10 Ho K, Lawn N, Bynevelt M, Lee J, Dunne J. Neuroimaging of first-ever seizure: Contribution of MRI if CT is normal. *Neurol Clin Pract.* 2013;3:398–403.
- 11 Crocker CE, Pohlmann-Eden B, Schmidt MH. Role of neuroimaging in first seizure diagnosis. *Seizure.* 2017;49:74–8.
- 12 Wellmer J, Quesada CM, Rothe L, Elger CE, Bien CG, Urbach H. Proposal for a magnetic resonance imaging protocol for the detection of epileptogenic lesions at early outpatient stages. *Epilepsia.* 2013;54:1977–87.
- 13 Whelan CD, Altmann A, Botia JA, Jahanshad N, Hibar DP, Absil J, et al. Structural brain abnormalities in the common epilepsies assessed in a worldwide ENIGMA study. *Brain.* 2018;141:391–408.
- 14 Rummel C, Slavova N, Seiler A, Abela E, Hauf M, Burren Y, et al. Personalized structural image analysis in patients with temporal lobe epilepsy. *Sci Rep.* 2017;7:10883.
- 15 Williams JA, Bede P, Doherty CP. An exploration of the spectrum of peri-ictal MRI change; a comprehensive literature review. *Seizure.* 2017;50:19–32.
- 16 Stancu P, de Stefano P, Vargas M, Menetre E, Carrera E, Kleinschmidt A, et al. Acute symptomatic seizures and hippocampal sclerosis: the major contributor for post-stroke epilepsy? *J Neurol.* 2022;269(11):5934–39.
- 17 Brown JWL, Lawn ND, Lee J, Dunne JW. When is it safe to return to driving following first-ever seizure? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;86:60–4.
- 18 Krumholz A, Wiebe S, Gronseth G, Shinnar S, Levi-son P, Ting T, et al. Practice Parameter: Evaluating an apparent unprovoked first seizure in adults (an evidence-based review). *Neurology.* 2007;69:1996–2007.
- 19 Jin Zongxin B, de Stefano P, Petroulia V, Rummel C, Kiefer C, Reyes M, et al. Diagnosis of epilepsy after first seizure. Introducing the SWISS FIRST study. *Clinical and Translational Neuroscience.* 2020;4(2):1–7.
- 20 Vilela P. Acute stroke differential diagnosis: Stroke mimics. *Eur J Radiol.* 2017;96:133–44.
- 21 Bergfeldt L. Differential diagnosis of cardiogenic syncope and seizure disorders. *Heart.* 2003;89:353–8.
- 22 Duncan GW, Tan MP, Newton JL, Reeve P, Parry SW. Vasovagal syncope in the older person: differences in presentation between older and younger patients. *Age Ageing.* 2010;39:465–70.
- 23 Kanjwal K, Karabin B, Kanjwal Y, Grubb BP. Differentiation of convulsive syncope from epilepsy with an implantable loop recorder. *Int J Med Sci.* 2009;296–300.
- 24 Jackson A, Bower S, Seneviratne U. Semiologic, electroencephalographic and electrocardiographic correlates of seizure-like manifestations caused by cardiac asy-
- tole. *Seizure.* 2015;29:15–9.
- 25 Tan MP, Kenny RA. Cardiovascular assessment of falls in older people. *Clin Interv Aging.* 2006;1:57–66.
- 26 Reuber M, Fernández G, Bauer J, Helmstaedter C, Elger CE. Diagnostic delay in psychogenic nonepileptic seizures. *Neurology.* 2002;58:493–5.
- 27 Mayor R, Brown RJ, Cock H, House A, Howlett S, Singhal S, et al. Short-term outcome of psychogenic non-epileptic seizures after communication of the diagnosis. *Epilepsy Behav.* 2012;25:676–81.
- 28 Duncan R, Razvi S, Mulhern S. Newly presenting psychogenic nonepileptic seizures: Incidence, population characteristics, and early outcome from a prospective audit of a first seizure clinic. *Epilepsy Behav.* 2011;20:308–11.
- 29 Garg RK. Posterior leukoencephalopathy syndrome. *Postgrad Med J.* 2001;77:24–8.
- 30 Vincent A, Buckley C, Schott JM, Baker I, Dewar B, Detert N, et al. Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain.* 2004;127:701–12.
- 31 De Stefano P, Ménétré E, Stancu P, Mégevand P, Vargas MI, Kleinschmidt A, et al. Added value of advanced workup after the first seizure: A 7-year cohort study. *Epilepsia.* 2023;64:3246–56.
- 32 Hesdorffer DC, Benn EKT, Cascino GD, Hauser WA. Is a first acute symptomatic seizure epilepsy? Mortality and risk for recurrent seizure. *Epilepsia.* 2009;50:1102–8.
- 33 Mauritz M, Hirsch LJ, Camfield P, Chin R, Nardone R, Lattanzi S, et al. Acute symptomatic seizures: an educational, evidence-based review. *Epileptic Disord.* 2022;24:26–49.
- 34 Gloss DS, Krumholz A. Managing an Unprovoked First Seizure in Adults. *CNS Drugs.* 2016;30:179–83.
- 35 Hauser WA, Anderson VE, Loewenson RB, McRoberts SM. Seizure Recurrence after a First Unprovoked Seizure. *N Engl J Med.* 1982;307:522–8.
- 36 Kim LG, Johnson TL, Marson AG, Chadwick DW. Prediction of risk of seizure recurrence after a single seizure and early epilepsy: further results from the MESS trial. *Lancet Neurol.* 2006;5:317–22.
- 37 Berg AT, Shinnar S. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: A quantitative review. *Neurology.* 1991;41:965–72.
- 38 Appendix A: Summary of Evidence-Based Guideline for Clinicians: Management of an Unprovoked First Seizure in Adults. Continuum: Lifelong Learning in Neurology. 2016;22:281–2.
- 39 Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia.* 2014;55:475–82.
- 40 Marson A, Jacoby A, Johnson A, Kim L, Gamble C, Chadwick D. Immediate versus deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single seizures: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;365:2007–13.
- 41 Beghi E, Beretta S, Carone D, Zanchi C, Bianchi E, Pirovano M, et al. Prognostic patterns and predictors in epilepsy: a multicentre study (PRO-LONG). *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2019;90:1276–85.
- 42 Haddad N, Melikyan G, Alarcon G, Shaheen Y, Siddiqi M, Ali E, et al. 24-Hour video EEG in the evaluation of the first unprovoked seizure. *Clin Neurophysiol Pract.* 2021;6:123–8.
- 43 Ménétré E, De Stefano P, Megevand P, Sarasin FP, Vargas MI, Kleinschmidt A, et al. Antiseizure medication ≤48 hours portends better prognosis in new-onset epilepsy. *Eur J Neurol.* 2024;31:e16107.
- 44 Chen Z, Brodie MJ, Liew D, Kwan P. Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Epilepsy Treated With Established and New Antiepileptic Drugs. *JAMA Neurol.* 2018;75:279.