

Antipyrétiques en prophylaxie pour prévenir les convulsions fébriles après la vaccination

Nicholas Monfries MD Ran D. Goldman MD FRCPC

Résumé

Question Les parents d'un petit garçon de 12 mois accompagnent leur fils à ma pratique familiale pour sa visite de puériculture. Comme l'enfant est dû pour sa série vaccinale de 12 mois, les parents s'inquiètent parce qu'ils ont entendu parler d'un lien entre certains vaccins et un risque accru de convulsions fébriles, et ils se demandent s'ils devraient administrer un antipyrétique en prophylaxie pour réduire le risque. Quels vaccins sont liés à un risque accru de convulsions fébriles, et existe-t-il des données à l'appui des antipyrétiques pour prévenir les convulsions fébriles?

Réponse Les vaccins liés à un risque accru de convulsions fébriles sont les suivants: vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole; vaccin contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle; combinaison du vaccin contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche acellulaire et la polio et du vaccin contre le virus *Haemophilus influenzae* de type B; vaccin contre la coqueluche à germes entiers; vaccin conjugué 7-valent contre le pneumocoque; et administration concomitante du vaccin antigrippal trivalent inactivé avec soit le vaccin conjugué 7-valent contre le pneumocoque, soit le vaccin contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche acellulaire. Malgré le fait qu'ils font partie d'un groupe à risque élevé, les enfants qui reçoivent ces vaccins ne doivent pas prendre d'antipyrétiques en prophylaxie, puisque aucune réduction significative du taux de convulsions fébriles n'a été rapportée, et que les antipyrétiques en prophylaxie réduisent potentiellement la réponse immunitaire à certains vaccins.



Cet article donne droit à des crédits d'autoapprentissage certifiés Mainpro+. Pour obtenir des crédits, rendez-vous sur www.cfp.ca et cliquez sur le lien Mainpro+.

The English version of this article is available at www.cfp.ca on the table of contents for the February 2017 issue on page 128.

La fièvre est l'une des manifestations indésirables les plus courantes après l'immunisation; elle touche en effet 1 à 10% des enfants américains, l'incidence variant en fonction du type de vaccin¹.

Les convulsions fébriles sont l'événement convulsif le plus fréquent chez les enfants de moins de 5 ans; elles surviennent en effet chez 2 à 5% des enfants². L'expression *convulsions fébriles* est en fait impropre, car même si les convulsions sont probablement associées à la fièvre, elles ne sont pas nécessairement causées par une température élevée, et leur physiologie diffère de celle des épisodes fébriles non convulsifs³. Les convulsions fébriles sont simples ou complexes⁴. Les convulsions fébriles simples sont généralisées, durent moins de 15 minutes et surviennent une seule fois en 24 heures⁵.

Des antécédents familiaux de convulsions fébriles⁴ et d'infections virales comme celles causées par le virus de la grippe de type A et le virus herpès humain^{6,6} de même que certains vaccins⁷⁻¹² sont considérés être des facteurs de risque de convulsions fébriles. Les convulsions fébriles récidivent chez quelque 23 à 43% de tous les enfants ayant subi un premier épisode¹³.

Vaccins et convulsions fébriles

Depuis la mise sur pied, en 1990, du projet Vaccine Safety Datalink par les Centers for Disease Control and Prevention dans le but d'étudier les effets indésirables liés à l'immunisation pendant l'enfance, un lien a été établi entre certains vaccins et les convulsions fébriles⁸. Barlow et coll. ont observé un risque statistiquement significatif de convulsions fébriles de 8 à 14 jours après l'administration du vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole (ROR) (risque relatif [RR] de 2,83; IC à 95%: 1,44 à 5,55)⁸. Le vaccin contre la coqueluche à germes entiers administré en isolement s'est aussi révélé être lié à un risque accru de convulsions fébriles le jour même de l'administration (RR=5,70; IC à 95%: 1,98 à 16,42), mais pas plus tard⁸.

En outre, certains vaccins combinés sont liés à un plus grand risque de convulsions fébriles que leurs vaccins individuels administrés séparément. À l'aide des données tirées du Vaccine Safety Datalink, Klein et coll. ont fait ressortir un risque 2 fois plus élevé de convulsions fébriles lors de l'administration du vaccin combiné contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la

varicelle comparativement au vaccin ROR et au vaccin contre la varicelle administrés séparément; toutefois, le risque global était faible (équivalent à 4,3 convulsions fébriles de plus par 10 000 doses [IC à 95%:2,6 à 5,6])⁹. Parmi les Canadiens du même âge, le risque relatif ajusté de convulsions fébriles suivant l'immunisation a environ doublé dans le cas du vaccin combiné contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle (RR=6,57; IC à 95%:4,77 à 9,05), comparativement au vaccin ROR et au vaccin contre la varicelle administrés séparément (RR=3,30; IC à 95%:2,40 à 4,52)¹⁰. Dans une étude de cohorte basée sur la population menée auprès d'enfants nés au Danemark entre 2003 et 2008, la combinaison du vaccin contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche acellulaire et la polio et du vaccin contre le virus *Haemophilus influenzae* de type B a augmenté le risque de convulsions fébriles chez les nourrissons aux jours 1 et 2 suivant la vaccination, le rapport de risques instantanés s'élevant à 6,02 (IC à 95%:2,86 à 12,65) et à 3,94 (IC à 95%:2,18 à 7,10), respectivement¹¹.

Dans une récente étude, Duffy et coll. se sont penchés sur le risque de convulsions fébriles lors de l'administration du vaccin antigrippal trivalent inactivé, d'un vaccin antipneumococcique conjugué et d'un vaccin contenant des composants contre le tétanos, la diphtérie et la coqueluche acellulaire (DTCa), administrés seuls ou en association à des enfants de 6 à 23 mois durant les saisons de la grippe, de 2006 à 2011. Les auteurs ont rapporté un risque accru de convulsions fébriles lorsque le vaccin antipneumococcique conjugué 7-valent était administré seul (RR=1,98; IC à 95%:1,00 à 3,91), de même qu'en concomitance avec le vaccin antigrippal trivalent inactivé (RR=3,50; IC à 95%:1,13 à 10,85) ou un vaccin contenant des composants contre le DTCa (RR=3,50; IC à 95%:1,52 à 8,07)¹².

Ces données indiquent sans l'ombre d'un doute que certains vaccins et certaines combinaisons de vaccins augmentent indépendamment le risque de convulsions fébriles chez un enfant. Bien que la hausse du risque de convulsions fébriles soit faible, ces épisodes sont terrifiants pour les parents et les soignants qui en sont témoins. Dans l'espoir de prévenir les crises convulsives, et de soulager la douleur¹⁴ et la fièvre, les fournisseurs de soins et les parents administrent couramment des antipyrétiques durant la période de vaccination.

Antipyrétiques et convulsions fébriles

S'appuyant sur la thèse selon laquelle il existait une relation de cause à effet entre la fièvre et les convulsions fébriles, les investigateurs ont présumé que les antipyrétiques pourraient prévenir les convulsions fébriles¹⁵. Un essai a comparé l'administration prophylactique d'acétaminophène (15 à 20 mg/kg toutes les 4 heures) à l'administration sporadique d'acétaminophène (15 à 20 mg/kg seulement lorsque la

température dépasse 37,9°C) chez les enfants de 6 à 60 mois qui se présentent à l'hôpital avec des convulsions fébriles simples; l'essai n'a fait ressortir aucune différence quant au taux de convulsions fébriles (7,5 et 9,8% de récides, respectivement). Par ailleurs, un essai randomisé contrôlé à 2 phases a conclu que l'acétaminophène (10 mg/kg jusqu'à 4 fois par jour lorsque la température dépasse 40°C) n'a pas prévenu les récides de convulsions fébriles chez les enfants. Le taux de récide dans chaque groupe (placebo et placebo, placebo et acétaminophène, diazépam et acétaminophène, et diazépam et diazépam) était respectivement de 8,2; 5,2; 9,9 et 11,5%¹⁶. Ainsi, les données probantes laissent croire que l'acétaminophène est inefficace pour prévenir les récides de convulsions fébriles.

L'efficacité de l'ibuprofène pour réduire les récides de convulsions fébriles a aussi été évaluée. Van Stuijvenberg et coll. ont rédigé un rapport portant sur un groupe de 230 bambins (de 12 à 48 mois) qui avaient eu un épisode de convulsions fébriles et présentaient au moins 1 autre facteur de risque de récide (dont des antécédents familiaux de convulsions fébriles, une crise convulsive fébrile de différents types, une température inférieure à 40°C au déclenchement des convulsions initiales, et des récides de convulsions fébriles). Chaque bambin a reçu de l'ibuprofène (5 mg/kg par dose) ou un placebo toutes les 6 heures dès les premiers signes de fièvre (température au-dessus de 38,5°C) jusqu'à ce que la fièvre soit tombée pendant 24 heures. À l'aide d'une analyse en intention de traiter, les auteurs n'ont pas fait ressortir de différence statistiquement significative entre les 2 groupes, la probabilité de récide à 2 ans étant estimée à 32% dans le groupe ibuprofène et à 39% dans le groupe placebo ($p=0,7$)¹⁷.

Un autre groupe de bambins (de 4 à 48 mois) s'étant présentés dans 5 hôpitaux en Finlande avec des convulsions fébriles a été randomisé pour recevoir 1,5 mg/kg de diclofénac par voie rectale (un anti-inflammatoire non stéroïdien) ou un placebo, suivi par l'acétaminophène (15 mg/kg), l'ibuprofène (10 mg/kg) ou un placebo jusqu'à 4 fois par jour tant que la température demeurait supérieure à 38°C. Le taux de récide des convulsions était presque identique au suivi de 2 ans:23,4% dans le groupe actif et 23,5% dans le groupe placebo (différence de 0,2; IC à 95%:-12,8 à 17,6; $p=0,99$), ce qui permet de croire que l'administration d'antipyrétiques n'a aucune valeur¹⁸.

Antipyrétiques et vaccins

Bien qu'à notre connaissance, il n'existe pas d'articles publiés portant précisément sur l'emploi des antipyrétiques en prophylaxie pour réduire le risque de convulsions fébriles dans la population pédiatrique qui reçoit une immunisation, la baisse de l'immunogénicité serait

un risque¹⁹. Une revue systématique ayant examiné l'effet des antipyrétiques en prophylaxie sur les manifestations indésirables après la vaccination chez les enfants de moins de 6 ans a révélé une baisse statistiquement significative du taux d'anticorps après la vaccination chez les patients qui avaient reçu l'acétaminophène seul ou en association avec l'ibuprofène au moment de recevoir un vaccin contenant des composants contre la diphtérie (DTCa ou coqueluche à germes entiers), administré seul ou coadministré avec un vaccin contenant des composants antipneumococques et antiviral *Haemophilus influenzae* de type B. Ces résultats ne sont toutefois basés que sur 2 études hétérogènes publiées dont la signification clinique est incertaine, étant donné l'absence de lignes directrices établies sur le taux d'anticorps nécessaire pour protéger les sujets qui reçoivent les vaccins à l'étude²⁰. Il faudra d'autres recherches pour élucider l'effet des antipyrétiques en prophylaxie sur la réponse immunitaire aux vaccins, particulièrement pour examiner de quelle façon la réponse immunitaire affaiblie se répercute sur l'efficacité du vaccin à l'échelle de la population.

Bien que les publications scientifiques actuelles n'appuient pas l'emploi d'antipyrétiques pour réduire le risque de convulsions fébriles après la vaccination, l'âge auquel l'enfant est vacciné pourrait être lié au risque de convulsions fébriles après la vaccination. Rowhani-Rahbar et coll. ont rapporté que dans un groupe d'enfants de 12 à 23 mois, ils ont observé une baisse statistiquement significative de l'incidence de convulsions fébriles chez les enfants qui avaient reçu leur première dose du vaccin ROR à l'âge de 12 à 15 mois, comparativement aux enfants qui avaient reçu ce vaccin plus tard²¹. Ainsi, il semble que le choix prudent de l'âge auquel le vaccin est administré soit le seul facteur connu pouvant réduire la récurrence de convulsions fébriles après la vaccination.

Conclusion

Les convulsions fébriles sont fréquentes chez les enfants. Elles sont habituellement un état bénin dont les résultats à long terme sont favorables. Bien qu'il existe effectivement un lien entre certains vaccins et les convulsions fébriles, le risque est faible et l'empêchement sur le risque lié à l'absence de vaccination. Les données actuelles ne laissent voir aucun avantage à administrer des

antipyrétiques en prophylaxie, surtout devant une baisse potentielle de l'immunogénicité.

Intérêts concurrents

Aucun déclaré

Correspondance

D^r Ran D. Goldman; courriel: rgoldman@cw.bc.ca

Références

1. Kohl KS, Marcy SM, Blum M, Connell Jones M, Dagan R, Hansen J et coll. Fever after immunization: current concepts and improved future scientific understanding. *Clin Infect Dis* 2004;39(3):389-4. Publ. en ligne du 9 juill. 2004.
2. Subcommittee on Febrile Seizures; American Academy of Pediatrics. Neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure. *Pediatrics* 2011;127(2):389-94.
3. Rantala H, Tarkka R, Uhari M. Systematic review of the role of prostaglandins and their synthetase inhibitors with respect to febrile seizures. *Epilepsy Res* 2001;46(3):251-7.
4. Waruiru C, Appleton R. Febrile seizures: an update. *Arch Dis Child* 2004;89(8):751-6.
5. Schiller JH, Shellhaas RA. Neurology. Dans: Marcandante KJ, Kliegman R. *Nelson essentials of pediatrics*. 7^e éd. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2015. p. 618-20.
6. Chiu SS, Tse CY, Lau YL, Peiris M. Influenza A infection is an important cause of febrile seizures. *Pediatrics* 2001;108(4):E63.
7. Millichap JG, Millichap JJ. Role of viral infections in the etiology of febrile seizures. *Pediatr Neurol* 2006;35(3):165-72.
8. Barlow WE, Davis RL, Glasser JW, Rhodes PH, Thompson RS, Mullooly JP et coll. The risk of seizures after receipt of whole-cell pertussis or measles, mumps, and rubella vaccine. *N Engl J Med* 2001;345(9):656-61.
9. Klein NP, Fireman B, Yih WK, Lewis E, Kulldorff M, Ray P et coll. Measles-mumps-rubella-varicella combination vaccine and the risk of febrile seizures. *Pediatrics* 2010;126(1):e1-8. Publ. en ligne du 29 juin 2010.
10. MacDonald SE, Dover DC, Simmonds KA, Svenson LW. Risk of febrile seizures after first dose of measles-mumps-rubella-varicella vaccine: a population-based cohort study. *CMAJ* 2014;186(11):824-9. Publ. en ligne du 9 juin 2014.
11. Sun Y, Christensen J, Hviid A, Li J, Vedsted P, Olsen J et coll. Risk of febrile seizures and epilepsy after vaccination with diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliovirus, and *Haemophilus influenzae* type b. *JAMA* 2012;307(8):823-31.
12. Duffy J, Weintraub E, Hambidge SJ, Jackson LA, Kharbanda EO, Klein NP et coll. Febrile seizure risk after vaccination in children 6 to 23 months. *Pediatrics* 2016;138(1):e1-10. Publ. en ligne du 6 juin 2016.
13. Pavlidou E, Tziritidou M, Kontopoulos E, Panteliadis CP. Which factors determine febrile seizure recurrence? A prospective study. *Brain Dev* 2008;30(1):7-13. Publ. en ligne du 21 juin 2007.
14. Taddio A, Appleton M, Bortolussi R, Chambers C, Dubey V, Halperin S et coll. Reducing the pain of childhood vaccination: an evidence-based clinical practice guideline. *CMAJ* 2010;182(18):E843-55. Publ. en ligne du 22 nov. 2010.
15. Schnaiderman D, Lahat E, Sheefer T, Aladjem M. Antipyretic effectiveness of acetaminophen in febrile seizures: ongoing prophylaxis versus sporadic usage. *Eur J Pediatr* 1993;152(9):747-9.
16. Uhari M, Rantala H, Vainionpää L, Kurttila R. Effect of acetaminophen and of low intermittent doses of diazepam on prevention of recurrences of febrile seizures. *J Pediatr* 1995;126(6):991-5.
17. Van Stuijvenberg M, Derksen-Lubsen G, Steyerberg EW, Habbema JD, Moll HA. Randomized, controlled trial of ibuprofen syrup administered during febrile illnesses to prevent febrile seizure recurrences. *Pediatrics* 1998;102(5):e51.
18. Strengell T, Uhari M, Tarkka R, Uusimaa J, Alen R, Lautala P et coll. Antipyretic agents for preventing recurrences of febrile seizures: randomized controlled trial. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009;163(9):799-804.
19. Prymula R, Siegrist CA, Chlibek R, Zemlickova H, Vackova M, Smetana J et coll. Effect of prophylactic paracetamol administration at time of vaccination on febrile reactions and antibody responses in children: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet* 2009;374(9698):1339-50.
20. Das RR, Panigrahi I, Naik SS. The effect of prophylactic antipyretic administration on post-vaccination adverse reactions and antibody response in children: a systematic review. *PLoS One* 2014;9(9):e106629.
21. Rowhani-Rahbar A, Fireman B, Lewis E, Nordin J, Naleway A, Jacobsen SJ et coll. Effect of age on the risk of fever and seizures following immunization with measles-containing vaccines in children. *JAMA Pediatr* 2013;167(12):1111-7.



Cette Mise à jour sur la santé des enfants est produite par le programme de recherche en thérapeutique d'urgence pédiatrique (PRETx à www.pretx.org) du BC Children's Hospital à Vancouver, en Colombie-Britannique. Le D^r Monfries est membre du programme PRETx et le D^r Goldman en est le directeur. Le programme PRETx a pour mission de favoriser la santé des enfants en effectuant de la recherche

fondée sur les données probantes en thérapeutique dans le domaine de la médecine d'urgence pédiatrique.

Avez-vous des questions sur les effets des médicaments, des produits chimiques, du rayonnement ou des infections chez les enfants? Nous vous invitons à les poser au programme PRETx par télécopieur au 604 875-2414; nous y répondrons dans de futures Mises à jour sur la santé des enfants. Les Mises à jour sur la santé des enfants publiées sont accessibles dans le site web du *Médecin de famille canadien* (www.cfp.ca).