



ELSEVIER

Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



MISE AU POINT

Republication de : Évaluation d'un enfant après une crise fébrile : focus sur trois problèmes de pratique clinique☆☆☆



Reprint of: *Evaluating a child after a febrile seizure: Insights on three important issues*

S. Auvin^{a,*}, M. Antonios^b, G. Benoist^c,
M.-A. Dommergues^d, F. Corrard^{e,f,1}, V. Gajdos^g,
C. Gras Leguen^{h,i}, E. Launay^h, A. Salaün^j,
L. Titomanlio^k, L. Vallée^l, M. Milh^m

^a Service de neurologie pédiatrique et de maladies métaboliques, CHU Robert-Debré, 48, boulevard Sérurier, 75935 Paris cedex 19, France

^b Centre de spécialités pédiatriques de l'Est-Parisien, 85, rue du Général-Leclerc, 94000 Créteil, France

^c Service de pédiatrie générale et urgences pédiatriques, CHU Ambroise-Paré, AP-HP, 9, avenue Charles-de-Gaulle, 92100 Boulogne-Billancourt, France

^d Service de pédiatrie, centre hospitalier de Versailles, 177, rue de Versailles, 78150 Le-Chesnay, France

^e Association clinique et thérapeutique infantile du Val-de-Marne, 27, rue d'Inkermann, 94100 Saint-Maur-des-Fossés, France

^f Association française de pédiatrie ambulatoire, 15, rue Maurice-Berteaux, 33400 Talence, France

^g Service de pédiatrie générale, pôle FAME, hôpitaux universitaires Paris-Sud, AP-HP – site Antoine-Béclère, 157, rue de La-Porte-de-Trivaux, 92141 Clamart cedex, France

^h Service de pédiatrie générale, hôpital Mère-Enfant, CHU de Nantes, 7, quai Moncousu, 44093 Nantes cedex 01, France

ⁱ Urgences pédiatriques, hôpital Mère-Enfant, CHU de Nantes, 7, quai Moncousu, 44093 Nantes cedex 01, France

DOI de l'article original : <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2017.08.018>.

☆ Cet article a fait l'objet d'une première publication dans *Archives de pédiatrie*. Nous remercions la rédaction en chef de la revue *Archives de pédiatrie* ainsi que les auteurs de nous avoir donné l'autorisation de le republier dans nos pages. Ne pas utiliser, pour la citation, la référence de l'article mais celle de sa première parution: Arch Pediatr 2017;24(11):1137–1146. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2017.08.018>.

☆☆ Cet article appartient à la série « Pédiatrie ».

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : stephane.auvin@aphp.fr (S. Auvin).

¹ <http://activ-france.fr/>, <http://www.afpa.org/>.

<https://doi.org/10.1016/j.jeurea.2018.07.003>

2211-4238/© 2017 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

^j Département de médecine générale, EA recherche clinique coordonnée ville–hôpital, méthodologies et société (REMES), université Paris-Diderot, Sorbonne Paris-Cité, 75018 Paris, France

^k Service des urgences pédiatriques, CHU Robert-Debré, 48, boulevard Sérurier, 75935 Paris cedex 19, France

^l Service de neurologie pédiatrique, hôpital Salengro, CHU de Lille, 59037 Lille, France

^m Service de neurologie pédiatrique, CHU de la Timone, AP–HM, 264, rue Saint-Pierre, 13005 Marseille, France

Disponible sur Internet le 7 septembre 2018

Résumé Les crises fébriles (CF) concernent 2 à 5 % des enfants de moins de 5 ans et sont la cause la plus fréquente de crise épileptique chez l'enfant. Il s'agit donc d'une situation fréquente en pratique clinique. Les connaissances et les recommandations ont évolué aux cours des vingt dernières années. Cinq critères sont enseignés et utilisés en pratique courante pour classer les CF en CF simples et complexes. Il semble toutefois que l'ambiguïté de certains critères rende inopérante leur utilisation en pratique, en particulier pour l'indication d'une ponction lombaire. De plus, les études épidémiologiques ont montré que les critères prédictifs de récurrence des CF étaient différents de ceux associés à un risque d'épilepsie, augmentant la confusion sur le rôle de chacun de ces critères. C'est dans ce contexte qu'un groupe de travail s'est mis en place pour essayer de formuler des réponses à trois questions cliniques se posant face à un enfant ayant présenté une CF : quand réaliser une ponction lombaire, faut-il prescrire un traitement antiépileptique d'urgence en cas de récurrence se prolongeant, chez quel enfant demander un avis neurologique (risque d'épilepsie) ? Un travail de bibliographie a été réalisé suivi d'une journée de travail de discussion et de synthèse des données disponibles. Nous présentons dans cette étude les données de la littérature ainsi que les conclusions des experts.

© 2017 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract Febrile seizures (FS) are the most common seizures seen in the paediatric population in the out-of-hospital and emergency department settings, and they account for the majority of seizures seen in children younger than 5 years old. An FS is a seizure accompanied by fever, without central nervous system infection, occurring in children between 6 months and 5 years old. Five criteria have been used and taught to classify any FS as simple or complex FS. These factors do not bear the same significance for clinical practice, in particular, the decision to perform a lumbar puncture for cerebrospinal fluid analysis to rule out an intracranial infection. Moreover, epidemiological studies have illustrated that some factors are predictive of febrile seizure recurrence while others are predictive of epilepsy occurrence. On this basis, a workshop was organized to provide an answer to three clinical practice questions: when should a lumbar puncture be performed in a child who has experienced a seizure during a fever episode, is the prescription of a rescue drug required with a risk of a prolonged febrile seizure recurrence, when should a neurological consultation be requested (risk of later epilepsy)? Based on a review of the literature and on a 1-day workshop, we report here the conclusion of the working group. A lumbar puncture is required in any child with meningitis symptoms or septic signs or behaviour disturbance. A lumbar puncture should be discussed based on the clinical symptoms and their progression over time when a child has experienced a focal FS or repetitive FSs without signs of meningitis or sepsis or behaviour disturbance. The lumbar puncture is not necessary in case of simple FS without signs of meningitis, including in infants between 6 and 12 months old. An early clinical evaluation (at least 4 h after the first clinical assessment) could be helpful, in particular in infants younger than 12 months of age. A rescue drug might be prescribed when there is a high risk of prolonged FS (i.e., risk higher than 20 %): age at FS < 12 months OR a history of a previous febrile status epilepticus OR if the first FS was a focal seizure OR abnormal development/neurological exam/MRI OR a family history of nonfebrile seizure. A neurological consultation should be requested for any child who has experienced a prolonged FS before the age of 1 year, for children who have experienced prolonged and focal FS or repetitive (within 24 h) focal FS, for children who have experienced multiple complex (focal or prolonged or repetitive) FS, for children with an abnormal neurological exam or abnormal development experiencing a FS. Although childhood febrile seizures in most cases are benign, witnessing such seizures is always a terrifying experience for the child's parents. Most parents feel that their child is dying or could have severe brain injury related to the episode. Therefore, the group also suggests a post-FS visit with the primary care physician.

© 2017 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

Survenant chez 2 à 5 % des enfants, habituellement entre 6 mois et 5 ans, avec un pic à 18 mois, les crises fébriles (CF) (ou convulsions fébriles ou crises convulsives hyperthermiques) représentent la forme la plus fréquente des crises épileptiques dans l'enfance [1]. Selon la définition de la Ligue internationale contre l'épilepsie (ILAE, 1993), il s'agit de crises épileptiques survenant dans un contexte fébrile, non causées par une infection du système nerveux central (SNC) ni par d'autres causes bien définies telles que hypoglycémie, déshydratation, toxique médicamenteux, chez un enfant de plus de 6 mois sans antécédent de crise néonatale ou non fébrile [2]. Les CF sont habituellement divisées en CF simples ou compliquées (complexes) sur la base de cinq critères (Tableau 1) : l'âge, la durée, la focalisation, l'examen neurologique et les antécédents neurologiques. Ces critères, classiquement enseignés et utilisés, ne correspondent pas exactement à ce qui est dénommé CF complexe dans les études épidémiologiques où on parle de CF complexes selon 3 critères (focale, prolongée ou répétée sur 24 h). De plus, si le praticien arrive aisément à définir si la CF était simple ou complexe sur la base des 5 critères enseignés, cela n'aboutit pas à une conduite à tenir évidente, en particulier pour la réalisation ou non d'examen complémentaires en urgence. Comme nous le verrons, les critères prédictifs de récurrences de CF ou ceux associés à un risque d'épilepsie sont distincts, ce qui rendant leur utilisation difficile. Le critère « antécédents neurologiques » en est une bonne illustration. Il est à la fois imprécis (antécédents personnels ? Familiaux ? De quel type ?) et à double sens en termes de gravité. Un antécédent familial de CF est plutôt un facteur de récurrence de CF avec peu de risque évolutif vers une épilepsie tandis qu'un examen neurologique anormal est associé à un risque d'épilepsie élevé.

En pratique, face à un enfant amené aux urgences pour CF, cette classification en CF simple ou complexe se révèle d'une aide limitée pour évaluer le risque de récurrence, en particulier sous forme de CF prolongée (> 5 minutes) pouvant justifier la prescription d'un traitement d'urgence en cas de récurrence. Elle est également mal adaptée à l'évaluation du risque d'épilepsie devant conduire à demander un avis neurologique pour une évaluation et une prise en charge adaptée. Enfin et surtout, à l'ère de la vaccination généralisée contre *Haemophilus influenzae* type b (Hib) et *Streptococcus pneumoniae*, les données épidémiologiques indiquent que ni l'âge ni le caractère simple ou complexe de la CF ne constituent des éléments décisionnels suffisants pour poser l'indication d'une ponction lombaire (PL) [3].

Les données épidémiologiques concernant la survenue de crises épileptiques dans le cadre des infections

intracrâniennes, ainsi que celles relatives aux risques de survenue de nouvelles CF et d'une épilepsie ultérieure, ont été passées en revue par un groupe de travail multidisciplinaire constitué de pédiatres généralistes (libéraux et hospitalier), urgentistes et de différentes surspécialités (infectiologues, neuropédiatres) ainsi que de médecins généralistes. La démarche a été pragmatique dans l'objectif de produire des éléments utiles aux prises de décisions face à un enfant ayant présenté une CF. Comme évoqué ci-dessous, nous avons cherché les éléments permettant de savoir chez quels enfants faire une PL après une CF, quels enfants étaient à risque de récurrence de CF et en particulier un risque de CF prolongée, et quels enfants étaient à risque de développer une épilepsie. Pour chacune des trois questions, un membre du groupe désigné comme coordonnateur a rassemblé la littérature pertinente qui a été diffusée aux autres membres (Matériel complémentaire, Tableaux S1, S2 et S3) puis discutée en atelier d'une journée (le 30 novembre 2016). Les conclusions de l'atelier reflètent l'état actuel des connaissances et des pratiques ; elles n'ont pas valeur à se substituer au raisonnement médical propre à chaque cas. Nous proposons également en matériel supplémentaire de cet article les tableaux de synthèse de la littérature pour chaque question (Matériel complémentaire, Tableaux S1 à S3).

2. Quand réaliser une PL ?

Cette question s'inscrit dans la problématique plus large de celle des examens à pratiquer chez un enfant qui vient de faire un épisode de crise épileptique fébrile, afin d'éliminer une urgence neurologique infectieuse ou d'autre nature. Ces examens n'étant pas anodins, pouvant être parfois difficiles à réaliser, rallongeant la prise en charge aux urgences, et étant douloureux et coûteux, il est nécessaire de limiter leurs indications aux seuls cas le justifiant. L'atelier s'est focalisé sur l'évaluation du risque de méningite bactérienne (MB) et d'encéphalite herpétique qui détermine la réponse à la question posée ?

2.1. État actuel de la question

La crainte de la MB, qui peut se présenter sous la forme d'une CF [3,4], avait conduit l'American Academy of Pediatrics (AAP) à recommander, en 1996, de considérer « fortement » la PL devant une première CF simple chez un nourrisson de moins de 12 mois, les signes cliniques et symptômes de méningite pouvant être minimes ou absents à cet âge [5]. La diminution considérable de l'incidence des MB depuis l'introduction de la vaccination contre Hib et

Tableau 1 Éléments cliniques permettant de distinguer les convulsions fébriles (CF) simples des CF compliquées.

	CF simple	CF compliquée
Âge de survenue	≥ 1 an	< 1 an
Durée	< 15 minutes et 1 crise/24 h	> 15 minutes ou > 1 crise/24 h
Focalisation	Crise généralisée	Crise focale
Examen neurologique	Normal	Anormal
Antécédents neurologiques	Non	Oui

S. pneumoniae a amené l'AAP à réviser ses recommandations. En 2011, une publication fondée sur une revue de la littérature publiée jusqu'en février 2009 et concernant les enfants âgés de 6 mois à 5 ans vus dans les 12 heures suivant une CF simple (définie comme une CF généralisée ayant duré moins de 15 minutes sans récurrence dans les 24 heures) a entraîné une modification des recommandations [6]. L'AAP recommande la réalisation d'une PL chez tout enfant présentant une CF (quel que soit son âge et le type simple ou complexe de la CF) et des symptômes cliniques de méningite (raideur de la nuque, signes de Kernig ou de Brudzinski, troubles persistants du comportement, etc.), ou pour lequel l'anamnèse ou l'examen clinique suggèrent la présence d'une méningite ou d'une infection intracrânienne. Cette recommandation est assortie du grade B selon le système d'évaluation du niveau des preuves interne à l'AAP, qui admet quatre niveaux (de A à D). Suite à l'introduction des vaccins Hib/*S. pneumoniae* en 2010 au Japon, la Japanese Society of Child Neurology a actualisé dans le même sens ses recommandations en 2015 : « la PL n'est pas nécessaire en routine pour les enfants ayant fait une CF ; elle doit être considérée chez les enfants présentant des signes d'infection du SNC, tels que des signes méningés, une altération de la conscience durant plus de 30 min ou une fontanelle antérieure bombée » [7].

L'AAP identifie par ailleurs deux situations dans lesquelles la PL est optionnelle (grade D) : le nourrisson âgé de 6 à 12 mois non immunisé contre Hib ou *S. pneumoniae* (ou incomplètement) ou pour lequel le statut vaccinal est méconnu, et l'enfant préalablement traité par des antibiotiques susceptibles de masquer les symptômes de méningite [6]. Ces recommandations ont été validées par un article de revue postérieur, incluant de nouvelles données épidémiologiques [4]. Pour les auteurs d'une autre revue récente de la littérature, chez les nourrissons ayant un statut vaccinal indéterminé, la décision de pratiquer (ou pas) une PL peut être prise au cours d'une observation clinique soigneuse de quelques heures après la crise [3]. Cette proposition est fondée sur la compilation des données de 7 études observationnelles ayant inclus un nombre total de 388 cas apparents de première CF simple chez des nourrissons de moins de 12 mois, dont 223 cas antérieurs à la vaccination. Dans cette sous-population, un seul cas de MB avait été identifié, ce qui porte à 223 le nombre de nourrissons non vaccinés chez lesquels une PL devrait être réalisée (*number needed to test* [NNT]) pour identifier 1 cas d'infection du SNC nécessitant un traitement immédiat. Dans la population totale des enfants ayant un tableau de première CF simple apparente (1869 cas survenus entre 1969 et 2005 chez des enfants de 6 à 72 mois), le taux de prévalence de la MB était de 0,2 % et le NNT est de 1109. Cette même revue de la littérature [3] incluait deux études nord-américaines rapportant au total 718 cas de première CF complexe (observations sur la période 1995 à 2008) : la prévalence globale de MB était égale à 0,6 % (IC95 % : 0,2–1,5) et le NNT égal à 180. Les auteurs concluaient qu'une courte admission hospitalière pour surveillance clinique attentive peut être aussi une stratégie raisonnable pour les CF complexes. Si une crise épileptique chez un enfant fébrile peut être le seul élément de présentation d'une MB, ce diagnostic est suspecté sur les données de l'examen clinique chez 95 % des enfants effectivement atteints de MB, comme l'indique la

revue de 5 études anciennes (période 1972–1987) incluant 1996 cas de première « crise épileptique avec fièvre » [3]. Cette méta-analyse concluait à une prévalence de la MB égale à 2,6 % (IC95 % : 0,9–5,1) ; des signes cliniques de méningite étaient présents dans 92 % des cas dans 2 études et chez 100 % des enfants ayant une méningite dans les 3 autres.

Deux travaux français ont confirmé que la probabilité d'une MB devant une CF sans aucun autre signe d'infection du SNC était extrêmement faible, quel que soit l'âge de l'enfant. La première étude portait sur 157 cas de CF (premier épisode) chez des nourrissons de moins de 18 mois vus aux Service d'accueil des urgences pédiatriques (SAUP) de l'hôpital des enfants de Toulouse entre 2009 et 2010 [8]. Au total, 63 PL avaient été réalisées chez 27 enfants présentant une CF simple (2 cas de méningite virale, dont 1 chez un enfant avec purpura) et 36 ayant une CF d'allure complexe (3 méningites à pneumocoque et 2 méningo-encéphalites virales chez des enfants présentant un examen anormal (trouble de la conscience et hypotonie, associés à un aspect septique, une fontanelle bombée et/ou une raideur de la nuque), 1 méningite virale chez un enfant avec examen normal). La seconde étude rassemblait 205 cas de première CF simple chez des nourrissons de 6 à 11 mois provenant de 7 SAUP franciliens : 61 PL avaient été pratiquées et aucun cas de MB n'avait été identifié [9]. L'exploration s'était poursuivie suivant la même méthodologie pour les cas de CF complexe [10]. Sur un total de 839 visites aux SAUP ayant donné lieu à 260 PL, 5 méningites à pneumocoque avaient été diagnostiquées chez des enfants qui présentaient tous un examen clinique anormal (3 cas de fontanelle bombée, 2 cas de raideur de la nuque, 3 troubles de la conscience, 1 syndrome méningé, 1 cas d'irritabilité). La CF avait été prolongée chez 2 des 5 enfants ayant une MB, focale et prolongée chez 2 autres, et focale, prolongée et multiple chez le dernier. Aucun cas de MB ni de méningo-encéphalite herpétique n'avait été identifié parmi les 630 enfants pour lesquels l'examen clinique n'était pas suggestif d'une infection du SNC. L'importance de l'anamnèse, de l'examen clinique et du raisonnement médical orientant vers le diagnostic de MB de l'enfant a par ailleurs été soulignée dans deux revues de la littérature, rappelant que ce diagnostic peut être difficile à faire, en particulier chez les jeunes nourrissons, mais que la PL est un examen invasif, douloureux, potentiellement anxiogène pour les parents, parfois difficile à réaliser et non dénué de risques de complications [11,12]. Si la littérature disponible soutient le manque d'intérêt de la PL en l'absence de signes cliniques d'infection du SNC, elle éclaire peu la question de l'utilité de la PL dans le cas particulier des enfants ayant reçu un traitement antibiotique préalable. La compilation de deux cohortes américaines récentes, réunissant 461 enfants âgés de 6 à 18 mois vus en SAUP pour CF simple, montre qu'une pléiocytose du liquide céphalorachidien chez les enfants prétraités par antibiotiques n'est pas fréquente (78 enfants, 40 PL effectuées, 1 cas de pléiocytose) [13–15]. Dans un échantillon de population complètement immunisée, 150 PL avaient été pratiquées, et aucun cas de MB n'avait été identifié [15].

Enfin, l'Observatoire français des méningites bactériennes de l'enfant (2001–2015) apporte des données montrant qu'une antibiothérapie préalable n'entraîne pas

une atténuation des signes cliniques dans la tranche d'âge concernée. Sur 2410 enfants recensés âgés de 6 mois à 5 ans, 32 % avaient reçu des antibiotiques avant la PL. La présence de convulsions est similaire que l'enfant ait reçu une antibiothérapie ou non avant la PL (15,4 % versus 13,9 %) [16]. Il semble donc que les signes cliniques soient plutôt majorés en cas d'antibiothérapie préalable.

2.2. Conclusions de l'atelier

Tenant compte de ces éléments, et en particulier, de la réduction considérable de l'incidence de la MB depuis l'introduction de la vaccination contre Hib et *S. pneumoniae* (la couverture vaccinale changeant l'incidence de la méningite mais pas sa symptomatologie clinique), du très faible risque de MB associé à une CF et de la faible valeur prédictive d'une CF (y compris complexe) par rapport aux données de l'anamnèse, de l'examen clinique et de l'observation de l'évolution clinique, le groupe de travail propose de différencier trois situations.

En présence d'un syndrome méningé, d'un syndrome septique ou d'un trouble du comportement, la PL est toujours nécessaire.

En présence d'une CF simple (généralisée, brève et unique sur 24 h) sans signe de méningite ni syndrome septique ou trouble du comportement, la PL n'est pas indiquée, y compris chez le nourrisson de 6 à 12 mois. Une surveillance hospitalière de courte durée (minimum 4 h) peut être envisagée pour les CF simples chez les nourrissons de moins de 12 mois.

En cas de CF focale ou prolongée ou répétée sur 24 h sans signe de méningite ni syndrome septique ou trouble du comportement ; en cas de CF chez un patient traité dans les jours précédents par antibiotique en l'absence d'autres foyers cliniques évidents ; en cas de présence d'un symptôme ou de signes cliniques « douteux », la PL peut être envisagée. La décision est guidée par le tableau clinique et son évolutivité. Une surveillance hospitalière de courte durée peut être décidée, permettant d'évaluer la cinétique d'amélioration du tableau clinique en tenant compte de l'administration éventuelle d'une benzodiazépine (diazépam rectal ou midazolam buccal). Une surveillance peut aussi être proposée, comme pour toute situation aiguë potentiellement évolutive, s'il peut exister une difficulté d'accès aux soins.

Le groupe de travail rappelle que (avis d'experts) :

- la réalisation d'un scanner cérébral avant PL n'est pas systématique. Son indication repose sur la clinique. Il est conseillé en l'absence d'amélioration à deux examens séparés d'au moins 30 minutes de troubles de la conscience ou d'une anomalie neurologique focale. Il faut tenir compte du contexte clinique (administration de benzodiazépines ou autres antiépileptiques de secours ou crise prolongée qui peuvent retarder le retour à la conscience normale) pour le délai entre deux évaluations cliniques. La réalisation d'un scanner cérébral ne doit pas retarder la prescription d'antibiotiques et d'antiviraux. Un travail spécifique sur cette question est nécessaire pour aller au delà de l'avis d'expert ;
- au rang des critères de classification en CF simples ou complexes, une anomalie antérieure du développement neurologique ou un antécédent familial de CF ou

d'épilepsie ne joue aucun rôle dans la décision de pratiquer ou pas une PL ;

- avant l'âge de 6 mois, la PL est systématique (crise en contexte fébrile ne rentrant pas dans la définition des CF) ;
- le principal problème de l'antibiothérapie préalable n'est pas qu'elle occulte les symptômes de méningite, mais qu'elle gêne l'identification du germe (pas de son type) ou le choix du traitement antibiotique. Ceci diminue le poids de cette situation dans le choix de pratiquer une PL.

3. Faut-il prescrire un traitement antiépileptique d'urgence en cas de récurrence de CF qui se prolonge ?

La littérature s'accorde habituellement sur la bénignité des CF simples, pour lesquelles un impact à long terme sur le développement neurocognitif ou le risque de mortalité n'a pas été mis en évidence [6,11,17]. Le principal risque d'une CF simple est sa récurrence, qui survient chez environ un enfant sur trois [6,18]. Considérant son bon pronostic, sa prévalence élevée et l'impact cognitivo-comportemental potentiel des antiépileptiques, l'AAP préconise, dans ses lignes directrices de 2008, de ne pas donner de traitement, qu'il soit continu ou intermittent, aux enfants ayant présenté une ou plusieurs CF simples [17]. L'AAP concédait en cas d'anxiété parentale extrême, l'administration de diazépam par voie orale au début de la poussée de fièvre. Reprenant d'une manière générale ces recommandations (pas de traitement prophylactique en routine, traitement intermittent en option pour les parents restant très anxieux malgré les explications), les publications successives les ont nuancées et complétées [4,7,11,18,19].

3.1. État actuel de la question

Dans leur article actualisant la prise en charge des CF simples aux États-Unis, Oluwabusi et Sood ont émis des réserves sur les traitements antiépileptiques d'urgence [4]. Même si leur efficacité a été démontrée en cas de crise épileptique prolongée (diazépam intrarectal et midazolam intrabuccal), leurs effets sédatifs peuvent gêner la recherche de signes cliniques d'infection du SNC (enfant léthargique, somnolent, ataxique). Quant à l'utilisation intermittente de traitements antiépileptiques en cas de fièvre, les auteurs soulignaient son inefficacité quand la crise débute avant que la fièvre n'ait été détectée. Ils estimaient que ces options devaient être discutées avec un neuropédiatre et insistaient sur la nécessité d'expliquer aux parents les raisons de l'abstention thérapeutique (le médecin traitant étant le mieux à même de délivrer toutes les informations nécessaires, le cadre des SAUP s'y prêtant mal) [4]. Tout en reconnaissant le caractère effrayant d'une crise convulsive, Knudsen [18] a estimé qu'il ne s'agissait pas d'un argument pour un traitement prophylactique, mais pour une prise en charge psychologique et éducative des parents. Selon cet auteur, le traitement antiépileptique d'urgence devrait être utilisé pour réduire le taux de récurrence dans un petit nombre de cas : multiples CF simples au cours du même

épisode fébrile, CF complexes, en particulier focales ou prolongées, états de mal fébriles (EM fébrile) définis par une crise convulsive durant plus de 30 min ou une série de crises sans retour intercritique à l'état normal pendant plus de 30 min, et anxiété parentale sévère [18]. Considérant la dangerosité potentielle de certaines crises, deux autres articles de revue [11, 19] ainsi que la Japanese Society of Child Neurology [7], ont cité des indications particulières pour la prescription d'un traitement antiépileptique d'urgence par une benzodiazépine en cas de récurrence de CF :

- crise tonico-clonique d'une durée de plus de 5 min [11] ;
- prévention secondaire des CF complexes, en particulier prolongées et focales [19] ;
- enfants ayant un antécédent de CF prolongée (≥ 15 min), ou ayant fait plusieurs CF.

Lorsqu'au moins 2 facteurs de risque sont présents parmi :

- crise focale ou répétée sur 24 h ;
- anomalie neurologique préexistante ou retard de développement ;
- antécédents familiaux de CF ou d'épilepsie ;
- âge inférieur à 12 mois ;
- crise survenue dans l'heure suivant le début de la fièvre ou pour température corporelle inférieure à 38 °C [7].

En pratique, la décision de prescrire par anticipation un traitement antiépileptique d'urgence dépend surtout du risque de récurrence, et particulièrement sous forme de crise prolongée, dont l'innocuité est moins certaine que celle des CF simples. Le groupe de travail s'est efforcé de dégager les critères permettant d'évaluer ce risque.

3.2. Facteurs de risque de récurrence

Les études épidémiologiques indiquent que le risque de récurrence dépend essentiellement de l'âge, des antécédents familiaux de CF, de l'intensité de la fièvre au moment de la crise, et de la durée de la fièvre avant que la crise débute [17, 20–24]. Lorsqu'une première CF simple survient avant l'âge de 12 mois, la probabilité que l'enfant récurrence est d'environ 50 % ; si la première CF survient après 12 mois, la probabilité d'une deuxième crise se situe autour de 30 %, et environ la moitié de ces enfants fera une troisième crise [17]. Dans une revue de 14 études visant à estimer la force de l'association entre le risque de récurrence et 5 critères d'une première CF (crise focale ou prolongée, anomalies neurologiques, antécédent familial au premier degré de crise convulsive non fébrile, âge < 12 mois, multiples crises en 24 h), Berg et al. ont montré que l'âge était le facteur le plus clairement et constamment associé au risque [20]. En regard, le caractère focal, prolongé ou multiple de la crise, déterminait seulement une faible augmentation du risque. Compilant les données de 5 études de cohortes rassemblant 2496 enfants et 1410 épisodes de récurrence (32 % des enfants ayant fait une seule récurrence, 15 % deux et 7 % au moins trois au cours du suivi), Offringa et al. ont identifié 3 facteurs augmentant significativement la probabilité d'une première récurrence : un antécédent familial au premier degré de CF (*hazard ratio* [HR] = 1,49 [IC95 % : 1,25–1,77]) ou de crise non fébrile (HR = 1,34 [1,04–1,73]), une CF initiale multiple (HR = 1,26 [1,03–1,54]) et une fièvre < 40 °C (HR = 1,89 [1,47–2,38]) [21]. Une faible intensité de la fièvre

au moment de la crise (HR = 1,52 [1–27][1,02–2,27]) et un antécédent familial de CF (HR = 1,32 [1,01–1,71]) restaient associés à un risque accru de deuxième récurrence. Ce travail montrait également que la probabilité de récurrence était plus forte entre 12 et 24 mois et dans les 12 mois suivant la première crise. Elle dépendait du nombre de récurrences (probabilité de nouvelle CF multipliée par 2 après une première récurrence et par 2,5 après une deuxième), du délai entre deux événements (probabilité multipliée par 1,7 s'il était < 6 mois). Enfin, la probabilité d'une récurrence dans les 6 à 18 mois était 2 fois plus élevée chez les enfants âgés de moins de 18 mois lors de leur première CF que chez les plus âgés. Les auteurs identifiaient par ailleurs 3 facteurs significativement associés au risque de récurrence sous forme de CF complexe :

- un âge < 12 mois (risque relatif [RR] = 2,10 [IC95 % : 1,42–3,10]) ;
- des antécédents familiaux de crise convulsive non fébrile (RR = 1,80 [1,04–3,11]) ;
- une première CF partielle (RR = 2,35 [1,08–5,10]) [21].

L'âge médian de survenue de la première CF était de 18 mois dans une cohorte américaine de 347 cas constituée entre 1989 et 1991 et suivie pendant une durée médiane de 20 mois [22]. Avant 18 mois, le taux de récurrence était de 35 % contre 19 % pour les enfants ayant fait leur première crise après 18 mois (RR = 2,19 [1,40–3,44]). Les auteurs ont également observé un risque de récurrence accru en cas d'antécédent familial au premier degré de CF (RR = 2,03 [1,30–3,17]), et mis en évidence une relation linéaire inverse entre le taux de récurrence et, d'une part, la durée de la fièvre avant la CF (le taux de récurrence passant de 46 % pour un épisode fébrile de moins d'1 h à 15 % pour un épisode de plus de 24 h), d'autre part, son intensité au moment de la CF (le taux de récurrence passant de 42 % pour une température de 38,3 °C à 12 % pour une température de 40,6 °C).

Une autre étude prospective incluant 260 enfants vus à l'hôpital de Thessalonique pour une première CF entre 1998 et 2003 et suivis pendant une durée médiane de 4,3 ans a identifié 3 facteurs prédictifs importants de récurrences multiples [23] :

- un âge ≤ 18 mois ($p = 0,04$) ;
- des antécédents familiaux de CF ($p < 0,01$) ;
- une fièvre < 38,9 °C lors du déclenchement de la crise ($p = 0,04$).

Comme d'autres, les investigateurs de cette étude ont relevé que plus l'enfant présentait de facteurs de risque, plus celui-ci était élevé. Tenant compte de 6 facteurs décrits dans la littérature (âge au moment de la première CF < 18 mois, antécédents familiaux de CF au premier degré, fièvre < 39 °C au moment de la CF, durée de la fièvre avant la crise < 1 h, multiples crises au cours de la même maladie fébrile, et mode de garde collectif reflétant probablement une exposition virale accrue), la probabilité de récurrence peut atteindre 80 % lorsque tous les facteurs sont présents et ne pas dépasser 4 % s'ils sont tous absents [11].

L'analyse des données d'une importante cohorte américaine (428 cas recrutés jusqu'en janvier 1992, suivi médian de 29 mois) indiquait que les enfants ayant fait une CF initiale prolongée et présentant un risque élevé de récurrence avaient une propension à récurrence sous forme de nouvelles

crises prolongées [25]. Ainsi, dans le petit groupe d'enfants à haut risque de récurrence (présentant 3 ou 4 des facteurs de risque précédemment identifiés [22]), la probabilité de nouvelles CF prolongées était de 72,7 % lorsque la crise initiale avait duré au moins 10 min, et de seulement 16,1 % si elle avait été plus brève ($p < 0,01$). Les auteurs concluaient que l'administration de diazépam au début d'une crise, dans l'objectif d'éviter qu'elle se prolonge, était particulièrement pertinente pour les enfants présentant un profil de risque élevé de récurrence et des antécédents de crise prolongée (qui ne représentaient que 4 % de la population incluse). Combinant les données de 2 cohortes, Hesdorffer et al. [26] ont montré également une propension des enfants ayant eu une CF initiale prolongée à expérimenter une récurrence prolongée. Dans leur population, le risque d'EM fébrile chez les enfants ayant fait une première crise de ce type était plus que triplé par rapport aux enfants ayant eu une CF simple initiale (HR = 3,5 [0,8–15,5]), l'autre facteur prédictif d'EM fébrile étant une anomalie à l'IRM (HR = 3,4 [1,3–7,7,8]).

3.3. Conclusions de l'atelier

- Le risque de récurrence de CF peut être considéré élevé, intermédiaire ou faible sur la base des éléments suivants :
- haut risque : âge < 12 mois ou antécédent familial de CF ou durée de la fièvre avant la CF < 1 h ;
- risque faible : âge > 18 mois et absence d'antécédent familial de CF et durée de la fièvre avant la CF > 1 h.

Le risque de récurrence sous forme d'EM fébrile ou de crise prolongée peut être classé en élevé, intermédiaire ou faible sur la base des critères suivants :

- haut risque (> 20 %) : âge < 12 mois ou antécédent d'EM fébrile ou première CF focale ou anomalie du développement, de l'examen neurologique, de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ou antécédent familial de crise non fébrile ;
- risque faible (< 5 %) : âge > 18 mois et absence d'antécédent familial de CF et premier épisode sous forme de CF simple.

Un traitement antiépileptique d'urgence peut être prescrit si la probabilité de récurrence sous forme de CF prolongée est élevée. La prescription doit être accompagnée d'une éducation des parents pour que ce traitement soit correctement administré.

Le groupe de travail rappelle que (avis d'experts) :

- les antipyrétiques n'ont pas démontré leur intérêt pour la prévention des récurrences [4,7,17] ;
- il n'y a pas de consensus pour un traitement de fond de la récurrence ; la balance bénéfices/risques étant négative [4,7,17] ;
- le pédiatre ou généraliste traitant qui, par définition, connaît bien l'enfant et sa famille, peut avoir une place importante dans la prescription ou la non prescription d'un traitement de secours, qui n'est jamais une urgence.

4. Chez quel enfant demander un avis neuropédiatrique ?

Le suivi jusqu'à l'âge de 25 ans d'une cohorte historique du Minnesota a montré un risque cumulé d'épilepsie compris entre 2,4 % pour les sujets ayant des antécédents de CF simples et 6 à 8 % pour ceux ayant des antécédents de CF complexes [27]. Les 3 caractéristiques des crises complexes (focalisation, durée et répétition sur 24 h) étaient associées au risque d'épilepsie ultérieure dans l'analyse univariée, les autres facteurs pronostiques identifiés étant le nombre de CF et un âge de début < 12 mois [27]. Les travaux successifs ont régulièrement rapporté l'influence des antécédents familiaux d'épilepsie [18,28–31] et précisé celles des caractéristiques cliniques de la CF.

4.1. Facteurs de risque d'épilepsie

Le caractère complexe, et surtout focal, de la CF a été associé à un risque accru d'épilepsie dans une cohorte britannique dans laquelle 6 des 95 enfants ayant des antécédents de CF complexes étaient épileptiques à l'âge de 10 ans (soit une prévalence de 6,3 %) contre 3 des 287 enfants ayant des antécédents de CF simples (1 %) [32]. Dans la cohorte américaine, 26 des 428 enfants (6,1 %) avaient fait au moins 1 crise convulsive non fébrile au cours du suivi (durée médiane : 29 mois), dont 13 avaient fait au moins 2 crises, répondant à la définition d'une épilepsie [28]. Outre les antécédents familiaux au premier degré d'épilepsie (RR = 3,43 [IC95 % : 1,03–11,48]), 4 facteurs étaient significativement associés au risque de crise non fébrile [28] :

- des anomalies ou un retard du développement neurologique (RR = 9,34 [4,06–21,5]) ;
- le nombre des CF ;
- leur caractère complexe (chaque nouvelle crise augmentant le risque) ;
- la brièveté de l'épisode fébrile avant la première CF.

En revanche, l'intensité de la fièvre, des antécédents familiaux de CF et le jeune âge lors de la première crise n'étaient pas des déterminants significatifs du risque d'épilepsie, ce qui suggère que les facteurs de risque de récurrence et d'épilepsie sont distincts [11,28].

Le caractère complexe de la crise (focale, prolongée ou multiple) multipliait par 3,6 le risque d'épilepsie dans la cohorte prospective grecque étendue à 560 enfants (suivi médian : 5,3 ans ; prévalence de l'épilepsie : 5,4 %), les autres facteurs pronostiques ressortant de l'analyse multivariée étant les antécédents familiaux d'épilepsie (risque multiplié par 7,3), de nombreux épisodes de CF (risque multiplié par 10 à partir de 4 épisodes), et une première CF après l'âge de 3 ans (risque multiplié par 3,8) [29]. Au fil des récurrences, le principal déterminant du risque subséquent d'épilepsie était la focalisation, qui multipliait le risque par 9,7 et 11,7 respectivement pour une première et une deuxième récurrence focale. Une première CF après 3 ans était également un facteur prédictif de crises non fébriles dans une série coréenne de 204 cas de première CF inclus entre 2003 et 2011 et suivis en moyenne pendant 2 ans (47 enfants ayant fait des crises non fébriles, dont 32 au moins 2) [30]. Les

autres facteurs prédictifs identifiés étaient les antécédents familiaux d'épilepsie (*odds ratio* [OR] = 5 [1,3–19]), une première CF complexe (OR = 2,37 [1,1–5,5]), des CF survenant pour une fièvre < 39 °C (OR = 2,57 [1,1–6,2]), des anomalies à l'électroencéphalogramme (EEG) (OR = 5,93 [2,7–13]), ainsi que de multiples CF (plus de 5 : OR = 2,21 [0,9–5,5]).

4.2. Conclusions de l'atelier

Un avis spécialisé neuropédiatrique est requis dans les cas suivants :

- CF prolongée avant l'âge d'un an ;
- CF focale et prolongée ou focale et répétée sur 24 heures quel que soit l'âge ;
- répétition d'une CF complexe (focale, prolongée ou multiple) ;
- présence d'un retard de développement ou d'une anomalie (déficit) neurologique.

Le groupe de travail rappelle (avis d'expert) :

- que l'EEG n'a pas de valeur prédictive du risque d'épilepsie et n'est pas indiqué après une première CF simple ;
- qu'en dehors du contexte d'urgence, l'indication de l'IRM relève d'un avis du neuropédiatre.

5. Conclusion générale

Le **Tableau 2** présente la synthèse de ce travail collaboratif appuyé sur une revue de la littérature. Il aura permis de clarifier certains points importants, tandis que pour d'autres, il n'a pas été possible de le faire. Par exemple, la valeur prédictive des caractéristiques de la fièvre (intensité au moment de la CF et durée avant la CF) comme facteur de risque de récurrence prolongée reste difficile à estimer. De plus, ce dernier critère sur la fièvre n'est pas toujours aisé à obtenir en pratique clinique.

Au cours de la journée de travail, d'autres aspects de la prise en charge des enfants vus pour CF, sortant du champ de cet article, ont été abordés. Ainsi, la question de l'utilité de la PL a amené celle de la place d'autres investigations (IRM, bilan biologique, EEG) qui ne sont pas recommandées en routine [4,6,7] mais présentent des indications particulières. En corollaire de la deuxième question, il est apparu important d'élaborer une liste d'informations que les parents devraient recevoir (en particulier sur le rôle de la fièvre dans les CF [33]), idéalement dans le cadre d'une consultation post-critique dont le contenu devrait inclure les consignes permettant de réagir de manière adéquate en cas de récurrence. Cette consultation semble d'autant plus importante que l'anxiété et le vécu de sensation de mort imminente

Tableau 2 Synthèse du groupe de travail sur la base de la revue de la littérature.

Quand réaliser une ponction lombaire chez un enfant ayant fait une crise épileptique en contexte fébrile ?	Faut-il prescrire aux patients ayant eu une CF un traitement antiépileptique d'urgence en cas de récurrence de CF qui se prolongerait ?	Chez quel enfant après une CF demander un avis neurologique (risque d'épilepsie) ?
<p>1. PL systématique : syndrome méningé et/ou d'un syndrome septique et/ou d'un trouble du comportement. Avant l'âge de 6 mois</p> <p>2. PL non indiquée : CF simple (généralisée, brève et unique sur 24 h) sans signe de méningite ni syndrome septique ou trouble du comportement y compris chez le nourrisson entre 6 et 12 mois. Possible surveillance hospitalière de courte durée (minimum 4 h) pour réévaluation chez les moins de 12 mois</p> <p>3. Possible PL en fonction du contexte clinique et de l'évolution si CF focale et/ou prolongée et/ou répétitive sans signe de méningite ni syndrome septique ou trouble du comportement ; d'antibiothérapie antérieure et d'absence d'autres foyers cliniques évidents ; de présence d'un symptôme ou signe clinique discret « douteux »</p>	<p>Un traitement antiépileptique d'urgence peut être prescrit si la probabilité de récurrence sous forme de CF prolongée est élevée. La prescription doit être accompagnée d'une éducation des parents pour que ce traitement soit correctement administré</p> <p>Le risque de récurrence sous forme de EM fébrile ou de crise prolongée est : haut risque (risque de récurrence prolongée > 20 %) : âge < 12 mois OU antécédents de EM fébrile OU première CF focale OU anomalie du développement/de l'examen neurologique/de l'IRM OU antécédents familiaux de crise non fébrile, risque faible (risque de récurrence prolongée < 5 %) : âge > 18 mois ET absence d'antécédents familiaux ET premier épisode sous forme de CF simple</p>	<p>Un avis spécialisé (neuropédiatre, neurologue) est requis dans les cas suivants : CF prolongée avant l'âge d'1 an, CF focale et prolongée OU focale et répétées sur 24 heures, répétition d'une CF complexe (focale ou prolongée ou multiple), présence d'un retard de développement ou d'une anomalie neurologique</p>

CF : crise fébrile ; EM : état de mal ; PL : ponction lombaire ; IRM : imagerie par résonance magnétique.

peut avoir un impact sur les attitudes éducatives ultérieures [34]. Elle doit comprendre :

- un temps de récit de l'épisode ;
- une explication sur les mécanismes des CF en particulier sur le rôle de la fièvre (rôle de la réaction inflammatoire et du type d'agent pathogène) [33] et sur le fait que la fièvre seule n'est pas responsable des CF (consensus d'expert) ;
- des conseils sur la conduite à tenir face aux futurs épisodes de fièvre et en particulier, l'inefficacité des anti-pyrétiques pour prévenir l'émergence de CF.

Et elle doit permettre d'aborder le pronostic des CF (récive de CF et risque d'épilepsie). L'émergence, au cours de la réunion, d'assez nombreuses questions connexes ou résiduelles, qui restent à traiter, illustre l'intérêt et la richesse de ce type de rencontres multidisciplinaires. Le texte présenté a été approuvé par l'ensemble des experts de cette journée et a reçu l'approbation de la Société française de pédiatrie ainsi que de l'Association française de pédiatrie ambulatoire, du Groupe de pédiatrie générale, du Groupe francophone de réanimation et urgences pédiatrique et de la Société française de neurologie pédiatrique.

Remerciements

Les auteurs remercient le laboratoire Shire pour le soutien matériel apporté pour pouvoir réaliser ce travail. Les auteurs remercient Laurence Nicolle-Mir pour l'aide à la rédaction de ce manuscrit.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Annexe 1. Matériel complémentaire

Le matériel complémentaire (S1, S2, S3) accompagnant la version en ligne de cet article est disponible sur <http://www.sciencedirect.com> et <https://doi.org/10.1016/j.jeurea.2018.07.003>.

Références

- [1] Desnos B, Auvin S. Seizures occurring in children during a fever episode. In: Auvin S, Sankar R, editors. *Acute seizures in children in the emergency setting*. Paris: John Libbey Eurotext; 2013. p. 93–100.
- [2] International League Against Epilepsy. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. *Epilepsia* 1993;34:592–6.
- [3] Najaf-Zadeh A, Dubos F, Hue V, et al. Risk of bacterial meningitis in young children with a first seizure in the context of fever: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013;8:e05527.
- [4] Oluwabusi T, Sood SK. Update on the management of simple febrile seizures: emphasis on minimal intervention. *Curr Opin Pediatr* 2012;24:259–65.
- [5] American Academy of Pediatrics, Provisional Committee on Quality Improvement and Subcommittee on Febrile Seizures. Practice parameter: the neurodiagnostic evaluation of a child with a first simple febrile seizure. *Pediatrics* 1996;97:769–72.
- [6] American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Febrile Seizures. Febrile seizures: guideline for the neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure. *Pediatrics* 2011;127:389–94.
- [7] Natsume J, Hamano S, Iyoda K, et al. New guidelines for management of febrile seizures in Japan. *Brain Dev* 2017;39:2–9.
- [8] Casasoprana A, Hachon Le Camus C, Claudet I, et al. Utilité de la ponction lombaire lors de la première convulsion fébrile chez l'enfant de moins de 18 mois. Étude rétrospective de 157 cas. *Arch Pediatr* 2013;20:594–600.
- [9] Guedj R, Chappuy H, Titomanlio L, et al. Risk of bacterial meningitis in children 6 to 11 months of age with a first simple febrile seizure: a retrospective, cross-sectional, observational study. *Acad Emerg Med* 2015;22:1290–7.
- [10] Guedj R, Chappuy H, Titomanlio L, et al. Do all children who present with a complex febrile seizure need a lumbar puncture? *Ann Emerg Med* 2017;70:52–62.
- [11] Patel N, Ram D, Swiderska N, et al. Febrile seizures. *BMJ* 2015;351:h4240.
- [12] Curtis S, Stobart K, Vandermeer B, et al. Clinical features suggestive of meningitis in children: a systematic review of prospective data. *Pediatrics* 2010;126:952–60.
- [13] Shaked O, Garcia Pena B, Linares M, et al. Simple febrile seizures: are the AAP guidelines regarding lumbar puncture being followed? *Pediatr Emerg Care* 2009;25:8–11.
- [14] Kimia A, Ben-Joseph EP, Rudloe T, et al. Yield of lumbar puncture among children who present with their first complex febrile seizure. *Pediatrics* 2010;126:62–9.
- [15] Hom J, Medwid K. The low rate of bacterial meningitis in children, ages 6 to 18 months, with simple febrile seizures. *Acad Emerg Med* 2011;18:1114–20.
- [16] Observatoire national des méningites bactériennes de l'enfant 2001-2015. Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique et Association clinique et thérapeutique infantile du Val de Marne : données non publiées.
- [17] American Academy of Pediatrics, Steering Committee on Quality Improvement and Management, Subcommittee on Febrile Seizures. Febrile seizures: clinical practice guideline for the long-term management of the child with simple febrile seizures. *Pediatrics* 2008;121:1281–6.
- [18] Knudsen FU. Febrile seizures: treatment and prognosis. *Epilepsia* 2000;41:2–9.
- [19] Lux A. Treatment of febrile seizures: historical perspective, current opinions, and potential future directions. *Brain Dev* 2010;32:42–50.
- [20] Berg A, Shinnar S, Hauser A, et al. Predictors of recurrent febrile seizures: a meta-analytic review. *J Pediatr* 1990;116:329–37.
- [21] Offringa M, Bossuyt P, Lubsen J, et al. Risk factors for seizure recurrence in children with febrile seizures: a pooled analysis of individual patient data from five studies. *J Pediatr* 1994;124:574–84.
- [22] Berg A, Shinnar S, Hauser A, et al. A prospective study of recurrent febrile seizures. *N Engl J Med* 1992;327:1122–7.
- [23] Pavlidou E, Tziritidou M, Kontopoulos E, et al. Which factors determine febrile seizure recurrence? A prospective study. *Brain Dev* 2008;30:7–13.
- [24] Sfaihi L, Maaloul I, Kmiha S, et al. Febrile seizure: an epidemiological and outcome study of 482 cases. *Childs Nerv Syst* 2012;28:1779–84.
- [25] Berg A, Shinnar S. Complex febrile seizures. *Epilepsia* 1996;37:126–33.
- [26] Hesdorffer D, Shinnar S, Lax D, et al. Risk factors for subsequent febrile seizures in the FEBSTAT study. *Epilepsia* 2016;57:1042–7.

- [27] Annegers J, Hauser W, Shirts S, et al. Factors prognostic of unprovoked seizures after febrile convulsions. *N Engl J Med* 1987;316:494–8.
- [28] Berg A, Shinnar S. Unprovoked seizures in children with febrile seizures: short-term outcome. *Neurology* 1996;47:562–8.
- [29] Pavlidou E, Panteliadis C. Prognostic factors for subsequent epilepsy in children with febrile seizures. *Epilepsia* 2013;54:2101–7.
- [30] Hwang G, Kang HS, Park SY, et al. Predictors of unprovoked seizure after febrile seizure: short-term outcomes. *Brain Dev* 2015;37:315–21.
- [31] Vestergaard M, Bocker Pedersen C, Sidenius P, et al. The long-term risk of epilepsy after febrile seizures in susceptible subgroups. *Am J Epidemiol* 2007;165:911–8.
- [32] Verity C, Golding J. Risk of epilepsy after febrile convulsions: a national cohort study. *BMJ* 1991;303:1373–6.
- [33] Auvin S, Vallée L. Connaissances actuelles sur les mécanismes physiopathologiques des convulsions fébriles. *Arch Pediatr* 2009;16:450–6.
- [34] Van Stuijvenberg M, de Vos S, Tjiang GCH, et al. Parents' fear regarding fever and febrile seizures. *Acta Paediatr* 1999;88:618–22.