



HAL
open science

États des lieux sur la prescription de la Protéine C-réactive (CRP) et son influence sur la prise en charge thérapeutique en médecine de ville chez les enfants âgés de 3 mois à 15 ans

Marie Marchesseau

► **To cite this version:**

Marie Marchesseau. États des lieux sur la prescription de la Protéine C-réactive (CRP) et son influence sur la prise en charge thérapeutique en médecine de ville chez les enfants âgés de 3 mois à 15 ans. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02510564

HAL Id: dumas-02510564

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02510564>

Submitted on 17 Mar 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Année 2019

N° 196

THESE
POUR L'OBTENTION DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN MEDECINE GENERALE

Présentée et soutenue publiquement par

Marie MARCHESSEAU

Née le 15 janvier 1989 à Saint-Georges de Didonne

Le 12 Novembre 2019

***Etats des lieux sur la prescription de la Protéine C-réactive (CRP)
et son influence sur la prise en charge thérapeutique
en médecine de ville chez les enfants âgés de 3 mois à 15 ans***

Directeur de thèse

Mme Le Docteur Marie MIZZI-ROZIER

Rapporteur

Pr Jean-Philippe JOSEPH

JURY

Mr Le Professeur	Thierry LAMIREAU	<i>Président</i>
Mr Le Professeur	Philippe CASTERA	<i>Assesseur</i>
Mme Le Docteur	Claire ROUBAUD-BAUDRON	<i>Assesseur (MCU-PH)</i>
Mme Le Docteur	Marie MIZZI-ROZIER	<i>Directrice</i>
Mr Le Docteur	Francis BRAMARY	<i>Assesseur</i>
Mr Le Docteur	Arnaud- Elvis MONGO	<i>Assesseur</i>

REMERCIEMENTS

Monsieur le Professeur Thierry LAMIREAU
Professeur des Universités
Praticien Hospitalier

Pour votre implication auprès des internes et des médecins généralistes, votre souci d'améliorer nos connaissances et votre disponibilité devant toutes les problématiques médicales notamment lors du DU de pédiatrie et de mon passage en tant qu'externe dans votre service.

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de présider le jury de cette thèse.
Soyez assuré de mon profond respect et de toute ma gratitude.

Monsieur le Professeur Jean-Philippe JOSEPH
Professeur
Directeur et Coordonnateur du DES de Médecine Générale

Merci beaucoup d'avoir accepté d'être le rapporteur de cette thèse. Je vous remercie pour votre implication, pour le temps que vous y avez consacré, pour vos corrections et vos suggestions. Déçue que vous ne soyez présent ce jour, soyez assuré de mon profond respect et de toute ma gratitude.

Monsieur le Professeur Philippe CASTERA
Professeur associé

Merci de m'avoir accordé de votre temps pour siéger à ce jury de thèse afin d'évaluer ce travail.
Je vous prie de recevoir l'assurance de ma respectueuse considération.

Madame le Docteur Claire ROUBAUD- BAUDRON
Maître de conférences des universités
Praticien hospitalier, de formation interniste

Merci d'avoir accepté de siéger à ce jury de thèse et d'en juger le travail.
Pour votre enseignement, votre pédagogie et votre rigueur.
Pour la transmission de votre passion pour ce métier avec la découverte d'une équipe formidable. Je m'inspire de la bienveillance que vous accordez à vos patients et leurs familles.

Monsieur le Docteur Francis BRAMARIS
Praticien hospitalier
Spécialiste en médecine interne

Merci d'avoir accepté de siéger à ce jury de thèse et de juger ce travail.
Pour votre enseignement, votre désir de partager vos connaissances, votre humanité et votre grande bienveillance. Un semestre qui restera gravé.

Madame le Docteur Marie MIZZI-ROZIER
Spécialiste en Pédiatrie

Merci pour ton aide si précieuse, ton soutien et ta disponibilité qui m'ont permis d'élaborer ma thèse avec efficacité et précision. Merci pour tes conseils, ton implication et tes encouragements. Merci pour ton désir de transmettre tes connaissances avec pédagogie et enthousiasme, et de faire de tes internes de meilleurs praticiens.

Monsieur le Docteur Arnaud-Elvis MONGO
Praticien hospitalier
Urgentiste

Merci d'avoir accepté de siéger à ce jury de thèse et de juger ce travail.
Merci pour ton implication auprès de tes internes, du partage de tes connaissances, toujours dans la bonne humeur et avec le sourire. Merci pour ton amabilité, ton dynamisme et ta générosité. Villeneuve-sur-Lot n'aurait pas été pareil sans toi.

Madame le Docteur Stéphanie BOUCHER
Directrice du laboratoire Biolib

Merci pour m'avoir aidée à réaliser cette thèse. Elle n'aurait pu se faire sans vous. Merci pour votre soutien, pour m'avoir remotivée lors des moments difficiles, pour votre grande implication et vos réponses à mes moindres questions.

Merci à **Julien Coelho**, le statisticien pour son aide et son implication.

Merci à tous les professeurs et médecins que j'ai croisé au cours de mes études pour leur passion de la médecine et le désir de nous rendre sans cesse meilleurs.

Merci à toute l'équipe du **cabinet de Vayres** qui m'a superbement bien accueilli. Merci donc à **Céline**, à **Marie** (et à ta famille pour l'aide apporté au questionnaire), à **Emilie**, à **Jean-Jacques** et à **Arnaud**.
Merci pour votre soutien, votre aide pour gérer l'administratif et les prises de rendez-vous, vos

réponses à toutes mes questions médicales toujours dans la bonne humeur et sans jugement. Merci pour votre prévenance, vos sourires et la bonne ambiance lors des déjeuners. Merci de m'avoir épaulée pendant toute la durée de la thèse, d'avoir participé à l'élaboration de mon sujet et désolée de vous avoir assommés avec ma thèse. Et une dédicace spéciale pour Cassegrain !

Je dédie ma thèse à ma grande sœur Amélie et à ma grande amie Cécile.

MERCI

A mes parents,

Pour votre soutien, vos encouragements, vos petites attentions et votre amour. Je vous dois ma réussite. Merci pour les bons petits plats réconfortants, pour les courses à pieds dans la forêt, pour les après-midi shoppings, pour les films d'action... Merci d'avoir respecté sans broncher « mon style vestimentaire si particulier » en première année. J'espère vous rendre l'amour que vous me donnez.

A Amélie,

Pour nos discussions autour d'un café au lait, pour nos sauvetages en forêt ou dans les puits, notre voyage à Paris, pour notre passion pour les lapins et pour ton amour. Je serai toujours présente pour toi et ta petite famille. Tu m'as insufflée le métier de médecin.

A Benjamin,

Pour sa bienveillance auprès de mes 2 amours et pour m'avoir acceptée comme une de tes sœurs.

A ma nièce Elise, ma belle bouille d'amour,

Pour son beau sourire et ses joues à bisous.

A mes grands-parents, heureuse de leur venue,

Pour votre gentillesse et votre générosité. Pour les goûter « pain-chocolat », les glaces à la fraise, les trajets en tracteurs, le clown qui se cache en papi.

Pour les vendanges, l'art du dessin, le cassis et les tartes aux pommes. Mamie, je sais qu'en ce jour tu me regardes d'en haut, au chaud dans les nuages.

A ma belle-famille,

Merci à **Sabine** et à **Patrick**, pour votre affection, votre grande bienveillance, votre compassion et vos petites attentions. Merci de m'avoir si bien accueillie dans votre famille.

Merci à **Pierre-Yves** et à **Nathalie**, pour votre accueil chaleureux tant à Cazaux qu'en Martinique et pour vos différentes grandeurs, celles du cœur et du savoir.

Merci à **Pierre-Jean** et **Céline**, pour votre bonne humeur, votre prévenance, et vos bons petits plats.

A ma marraine,

Pour ta douceur, ton affection, ta gentillesse, ta grande générosité ainsi que ton aide pour les statistiques. Pour nos promenades, les bonbons, nos Halloweens, les Harry Potter et le point de croix.

A mon parrain,

Pour ta gentillesse, ton authenticité et la paella.

A mes cousins,

Pour nos repas de famille. A **Camille**, pour ta douceur, ton humour et pour Paris.

A **Laurence** et **Christophe**, pour votre protection, vos sourires, votre générosité et votre soutien. Je n'oublierai pas tous les après-midi passés chez vous toujours dans la joie et la bonne humeur.

Merci à **Marion**, ma grande amie d'enfance, pour notre coupe de cheveux et nos jeux farfelus.

Merci à **Henri**, pour ton art de l'informatique.

A **Aurélié**, pour ton esprit vif, ton humour, ta tendresse et ton soutien.

A mes amis,

A Cécile,

Pour ta sensibilité, ton cœur d'artichaut, ton désir de croquer la vie à pleines dents et tes cartes postales. Pour ton courage, ton dynamisme, ta protection. Je sais qu'on sera toujours présente l'une pour l'autre.

A mon groupe « Sex and the City »,

Pour votre soutien sans faille, votre réconfort, votre amour, votre folie et vos rires.

É mafiosa, é mafiosa É mafiosa salto novo e bolsa nova ...

Zazou, pour ta confiance, tes encouragements, ta positivité, pour Beyonce et tes bons petits plats toujours accompagnés de thés.

Cams, pour ton écoute sans jugement, ta sensibilité, ta sincérité, tes Poke bowl et tes euphories.

Pep, pour ta fidélité, ta compréhension, ton affection, tes sushis et ton Blanc-manger coco.

Ségo, pour ta délicatesse, ta simplicité, ta discrétion, tes essayages avant les mariages et pour le Troll Pub.

A vos hommes, pour nous accepter sans rien dire devant notre euphorie commune lorsqu'on se retrouve.

A nous, de nouvelles aventures, de nouveaux fous rires et des danses endiablées.

A mon groupe de « danse »,

Pour nos discussions extravagantes sur les marches de l'école ou à MacDo, pour les souvenirs inoubliables de nos voyages ou lors des stages, pour nos folies douces dans les coulisses. Les souvenirs post-paella en stage de danse resteront indélébiles. Ferrari !!!

A **Charlotte**, pour ton dévouement, ton enthousiasme à toute épreuve, ton aide pour la mise en page, ton sourcil, ton art du téléphone et nos discussions dans ta C3 cabriolet.

A **Jojo**, pour ton amitié inconditionnelle, ton humanité, ta présence permanente dans les bons et mauvais moments, ta capacité à toujours m'apaiser, ta grenouille et pour la Cueva.

A **Laure**, pour tes chorégraphies si fascinantes, pour ton univers artistique, tes phrases insolites, ta capacité à ne jamais passer inaperçue, pour Hello Kitty et la danse des ongles.

A **Audrey-Marine**, pour ta douceur, ta bonté, ta combativité, ton soutien pour mes entrechats et ton amour pour les petites robes.

A **Justine**, pour ta bonne humeur, ta prospérité, le partage de tes connaissances en ostéopathie et ton goût pour la mode.

A **JA**, pour ta générosité, ta force, ton ouverture d'esprit, ton humour, ta considération comme l'un des membres de ta famille.

A mon groupe d'externat,

Parce que mes études n'auraient pas été les mêmes sans vous !

Pour votre solidarité, vos fantaisies, votre soutien, vos excentricités et nos fous rires légendaires.

« Dodo, lé là ! »

A **Popo**, pour ta protection, ta compassion, ton affection, pour ton effet des « lèvres pulpées » et tes exercices de musculation du moyen fessier à toutes heures de la journée.

A **Damien**, pour tes petites attentions, ton grain de folie que j'aime tant, tes encouragements, tes glaces « Ben and Jerry's », tes cours de « GP ». A Pierre, pour « Machin-Chose ».

A **Camille**, pour ta douceur, ton écoute, ta fiabilité, tes poules sans œufs, ton essayage de la fameuse combinaison verte à Cassis, pour nos appels manqués tout en sachant qu'on va toujours finir par y arriver. Le courant passe entre nous !

A **Margaux**, pour ta bienveillance, ta prévenance, ta faculté à m'apaiser, tes sandales « Birkenstock » et pour notre traversée dans les rues de Paris pour trouver un vogalène.

A **Elsa**, pour ton rire, ton authenticité, ta joie de vivre, ton rhum piment maison (mon estomac s'en souvient encore), ton régime sans résidu et pour avoir skié avec moi et les mini-pouss.

A **Julie**, pour ta force, ta sensibilité, ton ouverture d'esprit, tes « rires-pleurs », pour ton zouk.

Merci à **Jiji** : « **Z'olie Z'oiseau blanc, il faut protéger alù !** »

« Mes amis, c'est pas des mauviettes ! »

A **Marjo**, pour ta tendresse, tes fantaisies, tes chansons debout sur le canapé, ton imperméable transparent, pour nos cocktails sur la plage « sans bronzage ». Crois en toi, moi je crois en toi !

A mes amis d'internat,

Merci pour les **internes de Villeneuve-sur Lot** : 1^{er} semestre mémorable.

Pour la sensation de retrouver une petite famille... au milieu de la campagne !

A **Valou**, mon « coup de cœur », pour ton altruisme, ton affection, ta bienveillance, ta présence quotidienne, tes textos journaliers que j'adore et ton trajet improvisé en Audi.

A **Claire**, pour ton dynamisme, ta motivation pour aller courir, pour le vin rouge et notre passion commune pour les phrases « dyslexiques ».

A **Sarah**, pour ta douceur et ton écoute ; **Sam**, pour ta vitalité et ton humour.

A **Benoît**, pour cette superbe collocation, pour nos discussions interminables sur les transats de notre balcon sans oublier le verre de rouge et les bougies allumées, pour tes bons petits plats, pour ta patiente d'être le spectateur de ma folie dansante sur Christine. Merci à Chris !

Merci pour les internes de gériatrie sur qui j'ai toujours pu compter,

A **Manon**, pour nos fous rires et nos secrets le soir devant nos ordis, à **Justine**, pour ta douceur, à **Renaud**, pour tes musiques et tes vidéos bizarres avec des asticots dans des bronchioles.

Merci pour les internes d'Agen, dernier mais inoubliable semestre !

A **Amandine**, pour ta fraîcheur et ton humour que j'aime tant, pour ta vision de la vie, à **Sarah**, pour nos discussions à voix basses, nos fous rires et ton grand cœur, à **Louise** (quel beau prénom), pour être ma partenaire de danse, pour nos discussions dans un avion en pleine turbulence, pour ton altruisme, à **Charlie**, pour Francis Cabrel et ta bonne humeur, à **Julie**, pour ton énergie débordante, ta générosité et ton amitié, à **Marion**, pour nos courses à pied, tes mimiques, ton soutien, nos conversations sans limite après notre 6^e dose de caféine, à **Elsa**, pour ton rire reconnaissable, ta générosité et ton envie de bien faire, à **Pauline**, pour ta douceur, ta force insoupçonnée et ta pertinence, à **Jérémie**, pour le biking, ta dérision et le Coca-Cola, à **Solenne**, pour Dupond et Dupont et ta délicatesse, à **Johanne** pour ton excentricité et ta joie de vivre, à **Adrian**, pour ta bienveillance et ta galanterie, à **Adèle**, pour les paillettes et ta sensibilité, à **Adrien**, pour ta bonté, à **Florine**, pour ta gentillesse, à **Basto**, pour ta prospérité et ta noblesse, à **Caroline**, pour ta compassion, à **Lucie**, pour ton dynamisme et ta force, à **Nadia**, pour ta protection et ton couscous.

A **Mailys**, pour ta douceur, ta sensibilité et ton amour pour ton travail.

A **Mathilde**, pour ta tolérance, ta force et ta sagesse.

A **Charlotte**, pour ton ironie et pour ta voiturette pas très rapide.

Et bien sûr, à FX, mon doux rêveur

Merci pour ton soutien, ton réconfort, ton aide face à mes angoisses, merci de m'avoir supportée dans « tous mes états » toujours avec tendresse et compréhension. Merci de me donner confiance en moi, de m'aider à « lâcher prise » et de me donner envie de m'épanouir chaque jour un peu plus. Merci de me faire rire et rêver, de me donner envie de découvrir le monde, de me faire voyager à travers ta passion et tes connaissances. Merci pour ton amour, ton optimisme sans faille, ta philosophie et ta vision de la vie. J'ai entrevue une belle personnalité dotée d'une richesse intérieure il y a déjà presque 10 ans et plus je creuse, plus j'en deviens amoureuse. A nous de construire notre avenir, qui ne peut être que douceur et rêverie à tes côtés.

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	2
SOMMAIRE	8
LISTE DES ABREVIATIONS	11
I. RESUME	12
II. INTRODUCTION	13
EPIDEMIOLOGIE	13
LES OUTILS DIAGNOSTIQUES EN MEDECINE GENERALE	14
Les paramètres cliniques.....	14
Bilans sanguins	16
LA CRP	16
Un peu d'histoire.....	16
Définition et physiopathologie	17
Propriétés pharmacologiques	18
L'intérêt des valeurs de la CRP	19
La CRP : un guide dans la prise de décision de la gestion des enfants ?.....	19
LES ETIOLOGIES DES INFECTIONS LES PLUS FREQUENTES EN PEDIATRIE	20
Dans le cas des infections des voies respiratoires	20
Dans le cas des infections urinaires basses et des pyélonéphrites	21
Dans le cas des appendicites.....	22
LA CRP DANS LA LITTERATURE	23
III. MATERIELS ET METHODES.....	24
SCHEMA DE L'ETUDE.....	24
CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION	26
Critères d'inclusion.....	26
Critères exclusion	27
PARAMETRES ETUDIES	27
Critère de jugement principal	27
Critères de jugement secondaires	27

METHODE STATISTIQUE	27
Analyses descriptives	28
Analyses comparatives.....	28
METHODE DE LA RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE	28
ETHIQUE	28
IV. RESULTATS.....	29
ANALYSES DESCRIPTIVES.....	29
Analyses descriptives des médecins	30
Questions générales posées aux médecins sur leurs pratiques habituelles	31
Analyses descriptives de la valeur de la CRP	32
Analyses descriptives des enfants	33
Les indications de la prescription de la CRP chez les médecins de ville	33
Les signes cliniques et la prescription de la CRP	36
La CRP et la prise en charge thérapeutique.....	37
<i>La CRP et la prescription des antibiotiques</i>	<i>37</i>
<i>La CRP et l'évolution des enfant.....</i>	<i>38</i>
<i>L'interprétation de la CRP à l'aide d'autres examens complémentaires</i>	<i>38</i>
<i>Les autres paramètres pouvant influencer la CRP.....</i>	<i>39</i>
Facteur principal contribuant à prescrire une CRP	39
ANALYSES COMPARATIVES	39
Prise en charge thérapeutique de l'enfant selon les valeurs de la CRP.....	39
Influence de la valeur de la CRP sur la prescription des antibiotiques.....	41
Sensibilité, spécificité et les valeurs prédictives	42
<i>Hospitalisation et valeurs de la CRP.....</i>	<i>42</i>
<i>Examens complémentaires et valeurs de la CRP.....</i>	<i>43</i>
<i>Prescription d'antibiotiques et valeurs de la CRP.....</i>	<i>44</i>
La prise en charge thérapeutique de l'enfant selon la distance entre le cabinet et les urgences	45
Les valeurs de la CRP et la fièvre.....	45
Petit aparté sur les appendicites	46
Antibiotiques et hospitalisation / urgences selon le diagnostic	47

V. DISCUSSION	48
LES RESULTATS PRINCIPAUX.....	48
La CRP comme test diagnostique.....	48
Les indications de la prescription de la CRP.....	48
<i>La CRP et l'appendicite.....</i>	<i>49</i>
<i>La CRP et les infections ORL</i>	<i>51</i>
<i>La CRP et les infections respiratoires basses.....</i>	<i>52</i>
<i>La CRP et les infections urinaires.....</i>	<i>52</i>
La CRP et les signes cliniques	53
La CRP et son influence sur la prise en charge thérapeutique des enfants	55
<i>La CRP et les antibiotiques</i>	<i>55</i>
<i>La CRP et l'orientation vers une hospitalisation / urgences.....</i>	<i>59</i>
<i>Remarque.....</i>	<i>59</i>
La CRP et le suivi de la réponse au traitement	59
La CRP et les autres examens complémentaires	60
La CRP et les parents.....	60
COMPARAISON AVEC LES DONNEES DE LA LITTERATURE.....	61
Population étudiée.....	61
LA CRP EN MICROMETHODE	62
PROPOSITIONS POUR LA PRISE EN CHARGE : QUE RETENIR POUR LA PRATIQUE ?.....	64
LIMITES ET POINTS FORTS DE L'ETUDE	65
PERSPECTIVES.....	66
VI. CONCLUSION.....	67
VII. BIBLIOGRAPHIE	69
VIII. ANNEXES.....	78
ANNEXE 1 : YALE OBSERVATION SCALE (9).....	78
ANNEXE 2 : NICE GUIDELINES POUR LES INFECTIONS RESPIRATOIRES BASSES (68).....	78
ANNEXE 3 : QUESTIONNAIRE UTILISE POUR L'ETUDE	79
ANNEXE 4 : PRISE EN CHARGE SELON LE RISQUE D'INFECTION BACTERIENNE SEVERE SELON LES CRITERES DE NICE «TRAFFIC LIGHT» (MAI 2013) (127)	85
IX. SERMENT D'HIPPOCRATE	86

LISTE DES ABREVIATIONS

MG	<i>Médecin Généraliste</i>
BU	<i>Bandelette Urinaire</i>
PCT	<i>ProCalciTonine</i>
CRP	<i>Protéine-C Réactive</i>
NFS	<i>Numération Formule Sanguine</i>
ECBU	<i>Examen Cyto-Bactériologique des Urines</i>
RP	<i>Radiographie Pulmonaire</i>
OMA	<i>Otite Moyenne Aiguë</i>
VAI	<i>Infection Respiratoire Inférieure</i>
IVU	<i>Infection des Voies Urinaires</i>
PNP	<i>PNeumoPathie</i>
PNN	<i>PolyNucléaires Neutrophiles</i>
ORL	<i>Oto-Rhino-Laryngologique</i>
AEG	<i>Altération de l'Etat Générale</i>
TDM	<i>Tomodensitométrie</i>
ATCD	<i>AnTéCéDents</i>
SE	<i>Sensibilité</i>
SP	<i>Spécificité</i>
VPN	<i>Valeur Prédictive Négative</i>
VPP	<i>Valeur Prédictive Positive</i>

I. RESUME

Dans la pratique quotidienne de la médecine générale, lors de l'évaluation d'un enfant fébrile, il persiste parfois une incertitude diagnostique avec une impossibilité d'éliminer une infection bactérienne sévère. La protéine C-réactive (CRP) s'avère être une aide pour préciser le diagnostic et pour orienter la prise en charge thérapeutique. Peu d'études ont été réalisées sur sa pratique chez les enfants âgés de 3 mois à 15 ans en médecine de ville en France.

Nous rapportons une étude multicentrique rétrospective dont les objectifs étaient de déterminer les indications de la prescription de la CRP et les signes cliniques qui ont conduit à sa prescription. Des valeurs seuils de CRP conduisant à la prescription ou non d'antibiotiques et influençant l'orientation vers les urgences ou une hospitalisation ont été recherchées.

Dans notre étude, nous avons inclus 115 CRP prescrites par 42 médecins généralistes et pédiatres libéraux entre le 13/03/2018 et le 22/05/2019. L'indication majoritaire concernait les pathologies abdominales à 43% (notamment la suspicion d'appendicite). Les suspicions d'infections respiratoires hautes représentaient plus d'un quart des prescriptions et les suspicions d'infections respiratoires basses environ 10%. La fièvre a incité sa prescription dans moins de la moitié des cas. Les douleurs abdominales étaient le motif principal chez les enfants non-fébriles. Une CRP avec des valeurs basses était associée à la non-prescription d'une antibiothérapie dans 80% des cas. Il existait une différence statistiquement significative entre la médiane de la valeur de la CRP chez les enfants non traités par antibiotique et celle des enfants ayant reçu une antibiothérapie (1 mg/L contre 7,2 mg/L, $p < 0,003$). Pour la prescription d'une antibiothérapie, pour un seuil de CRP à 20 mg/L, la valeur prédictive négative était élevée à 91% (et d'autant plus avec un seuil de 5 mg/L à 93%) avec une spécificité importante à 92%. Nous n'avons pas retrouvé de seuil intéressant pour prédire une hospitalisation ou une orientation vers les urgences.

La prescription de la CRP est utilisée chez les enfants en médecine de ville principalement comme test diagnostique notamment pour éliminer une infection bactérienne ou une urgence chirurgicale. Au vu de son influence pour la non-prescription des antibiotiques lorsque sa valeur est basse, elle peut participer à la lutte contre l'antibiorésistance. Une valeur seuil de 20 mg/L (d'autant plus avec 5 mg/L) peut être utilisée pour motiver la non-prescription d'une antibiothérapie associée à un suivi clinique si nécessaire. La réalisation d'organigrammes de décision pour l'indication de la CRP et d'un guide pour son interprétation en médecine de ville serait peut-être une initiative utile pour un usage plus ciblé, d'autant que la perspective de techniques permettant la réalisation d'une CRP « microméthode » dans le cabinet du médecin généraliste va possiblement modifier son usage dans les prochaines années.

II. INTRODUCTION

EPIDEMIOLOGIE

Le médecin généraliste (MG) et le pédiatre de ville font face chez l'enfant à de nombreuses pathologies avec des présentations peu spécifiques, notamment les maladies infectieuses.

Selon la direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES) en France, les consultations des enfants et des jeunes de moins de 25 ans sont prédominées par les infections des voies aériennes et par la prévention. Plus de la moitié des patients qui consulte pour des affections aiguës en médecine générale en France a moins de 25 ans, et plus d'un sur trois est âgé de moins de 13 ans (soit trois fois plus souvent que la moyenne) (1). De plus, selon une analyse de 2017, les enfants de moins de 16 ans consultent pour les soins primaires autant les pédiatres que les MG. Ils constituent d'ailleurs 13% de l'ensemble des consultations et visites de ces derniers (2). Le système d'informations de l'assurance maladie (ERASME V0) retrouve que chaque enfant de moins de trois ans a été vu au moins une dizaine de fois par un médecin libéral (généraliste ou pédiatre) sur une année. Il ne s'agit évidemment que d'une moyenne, le nombre de consultations augmente sensiblement en fin d'année : 23 % de plus entre novembre et décembre 2001 pour l'ensemble de ces enfants en bas âge, plus encore pour les nourrissons de moins d'un an (+ 35 %) (3).

Chez le MG en Belgique, l'incidence des infections aiguës est élevée : pour 1000 enfants de 0 à 14 ans, plus de 1100 infections aiguës sont présentées chaque année. La grande majorité de ces infections sont des infections bénignes des voies respiratoires supérieures représentant plus des quatre cinquièmes de l'incidence annuelle totale (4).

La fièvre accompagne et témoigne le plus souvent de maladies infectieuses bénignes et banales à cet âge. Cependant, elle représente parfois le signe d'alarme d'une pathologie plus sévère et rapidement évolutive qu'il faut savoir reconnaître dans les plus brefs délais. Pour cela, l'appréciation de la tolérance de la fièvre et la recherche de sa cause doivent être les objectifs essentiels (5). D'autant plus quand on sait que l'état fébrile intervient environ dans 30% des consultations chez les enfants de 0 à 2 ans selon l'Observateur de Médecine Générale (6) et qu'elle représente une cause majeure de consultation dans les services d'urgence chez les moins de 3 ans (7).

Même entre les mains d'un MG bien formé et expérimenté, la probabilité d'absence d'une maladie rare mais grave n'est jamais nulle (8). La difficulté est d'autant plus grande quand on sait que les signes cliniques pour dépister une infection bactérienne sévère sont souvent peu spécifiques et moins apparents que chez l'adulte et l'enfant de plus de 36 mois (9). L'examen clinique et la recherche de signaux d'alerte ne suffisent pas toujours à écarter une infection sévère chez les enfants dans un contexte de première ligne de soins (10).

Les maladies infectieuses sont chaque année en France la cause initiale de plus de 30 000 décès et constituent à ce titre une préoccupation de santé publique qui demeure importante (11). Dans une méta-analyse récente (2018) concernant la population mondiale, l'incidence de septicémie est plus

élevée chez les nouveau-nés et les enfants (10). Une étude de cohorte prospective et multicentrique de 2018 réalisée dans 7 pays Européens retrouve que le *Neisseria meningitidis* et le *Streptococcus pneumoniae* sont les principaux pathogènes responsables des infections bactériennes sévères en pédiatrie. La mortalité est de 6 % augmentant à 10 % en présence d'un choc septique. Parmi les survivants, 31 % présentent des séquelles. Malgré des campagnes de vaccination à grande échelle, les maladies bactériennes invasives restent responsables d'une morbidité et d'une mortalité importantes chez les enfants gravement malades dans les pays à revenu élevé. Ces constatations soulignent l'importance d'améliorer les programmes de dépistage précoce du sepsis afin de réduire le fardeau élevé de la maladie (2).

Dans la pratique générale, les infections graves sont estimées à 1% par an. Les enfants de moins de 4 ans présentent le risque le plus élevé d'infections sévères et l'incidence des pneumopathies atteint son maximum durant les mois d'hiver (4).

En France, la poursuite de la baisse de la mortalité infantile dans la seconde partie du XXe siècle s'explique par le succès quasi total de la lutte contre les maladies infectieuses. En effet, on a constaté le passage en dessous du seuil de dix décès pour mille enfants de moins d'un an en France ainsi que dans la majorité des pays d'Europe. En 2018, le taux de mortalité infantile en France métropolitaine est de 3,8 décès pour 1 000 naissances, selon les données de l'Insee (12).

LES OUTILS DIAGNOSTIQUES EN MEDECINE GENERALE

Les paramètres cliniques

Les outils diagnostiques dont nous disposons sont limités et basés principalement sur l'examen clinique. Une méta-analyse montre que certains enfants atteints d'une infection sévère peuvent se présenter en consultation à un stade précoce de la maladie lorsque la gravité de l'infection n'est pas apparente. L'infection ne peut être exclue même si plusieurs caractéristiques cliniques regroupées sont prises en compte entraînant une incertitude diagnostique résiduelle (13).

Le score clinique prédictif le plus connu « L'échelle d'observation de Yale » (Yale observation Score : annexe 1) ciblant les enfants fébriles de moins de 24 mois ne permet pas de repérer les enfants avec un état général conservé débutant une infection bactérienne sévère en médecine générale (ces enfants ont le plus souvent un score < 10). Cette échelle repose sur l'observation de cinq éléments : le type de pleurs ou de cris, la réaction aux stimuli parentaux, l'état d'éveil, la couleur des téguments, le niveau d'hydratation et la capacité d'interaction ou de contact. Pour chacun de ces items, il y a trois niveaux de réponse auxquels on attribue respectivement 1, 3 ou 5 points. Un score < 10 signifie une infection bénigne dans 97 % des cas et un score > 16 est le témoin d'une infection grave dans 92 % des cas (14). De plus, l'analyse des études souligne que la recherche des « drapeaux rouges » lors de l'examen clinique ne suffit pas à éliminer une pathologie grave (13).

L'incertitude diagnostique après l'évaluation clinique a été confirmée dans une vaste étude de cohorte prospective de 15 781 enfants fébriles de moins de 5 ans en Australie. Une règle de décision clinique complexe impliquant 40 caractéristiques cliniques améliore la sensibilité de diagnostiquer une infection bactérienne mais elle ne peut fournir une discrimination parfaite. En effet, ils ont démontré qu'on pouvait sous-estimer une infection bactérienne grave chez les enfants fébriles entraînant une prise en charge thérapeutique non optimale. Les infections des voies urinaires, les pneumopathies et les bactériémies surviennent dans 7% des cas chez les enfants fébriles. Seulement dans 66 à 81%, les enfants reçoivent les antibiotiques au moment de leur première consultation et 20% des enfants sont probablement traités de façon excessive par antibiotiques (15).

Les symptômes d'une infection grave sont identiques à ceux des enfants atteints d'une maladie bénigne ne permettant pas de la diagnostiquer lors de la première consultation. Une détérioration rapide peut survenir dans les suites de cette consultation entraînant parfois de graves conséquences. Comme par exemple, les caractéristiques cliniques classiques de la méningococcie apparaissent tard dans la maladie. La plupart des enfants ne présente que des symptômes non spécifiques au cours des 4 à 6 premières heures, alors qu'ils sont sur le point de mourir dans les 24 heures qui suivent. Les caractéristiques classiques de l'éruption hémorragique, du syndrome méningé et de l'altération de la conscience se sont développées tardivement (16). Cette lacune est actuellement comblée par l'application d'une " intuition " clinique et de stratégies mal définies pour l'établissement d'un filet de sécurité diagnostique (17). En outre, les cliniciens peuvent avoir un seuil bas pour prescrire immédiatement des antibiotiques, particulièrement chez les jeunes enfants, afin de ne pas passer à côté d'une infection grave.

La reconnaissance précoce des infections sévères est donc d'une importance vitale pour éviter les complications et reste un des défis de la science médicale (18). Cette reconnaissance pourrait prévenir les examens, les traitements inutiles et les hospitalisations chez les enfants atteints d'une maladie sans gravité en évitant les expériences traumatisantes pour l'enfant, les préoccupations chez les parents et les dépenses en soins de santé. De plus, la détection précoce de la présence de bactéries par l'utilisation d'une méthode sensible et spécifique pourrait réduire l'usage abusif d'antibiotiques, et peut-être même réduire la morbidité et la mortalité liées à ces traitements (19).

Les cliniciens tentent d'accroître leur certitude diagnostique en réalisant des examens complémentaires. Les recommandations mettent l'accent sur les signes et les symptômes cliniques mais à l'heure actuelle, elles ne contiennent pas de recommandations précises sur les tests de laboratoire. Une évaluation supplémentaire, comme des tests de laboratoire au lit du malade, peuvent être nécessaires pour accroître la certitude clinique (20).

Chez les enfants de moins de 3 mois, les recommandations sont claires et précises : l'évaluation de la fièvre repose sur une évaluation et une stratification du risque infectieux basée sur des paramètres cliniques, sur l'anamnèse et sur des paramètres biologiques : résultat de la bandelette urinaire (BU), de la procalcitonine (PCT) et de la protéine C-réactive (CRP) (21). Mais les recommandations chez les enfants de plus de 3 mois sont peu précises.

Bilans sanguins

Selon un séminaire d'urgences pédiatriques de 2002, les examens complémentaires sont le plus souvent inutiles devant une fièvre bien tolérée, d'étiologie cliniquement décelable. Les examens doivent être réservés aux fièvres mal supportées et/ou durables chez les nourrissons de plus de 3 mois. Ils comportent alors une numération formule sanguine (NFS), un dosage de CRP, un examen cyto bactériologique des urines (ECBU) avec dépistage de la BU, une hémoculture en cas de mauvaise tolérance, une radiographie pulmonaire (RP) en présence de signes respiratoires (5).

Selon le collège des universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales (CMIT) de 2018, le dosage de la CRP n'a pas d'intérêt lorsque le diagnostic est évident mais il peut aider à différencier les étiologies virales des étiologies bactériennes (22). Parmi les marqueurs biologiques, Hsiao et Baker confirment la valeur moindre des leucocytes, alors que le dosage de la CRP présente un intérêt (23).

La CRP est un marqueur diagnostique important chez les enfants fébriles en milieu hospitalier. Les enfants qui ne présentent aucun symptôme d'alarme avec des marqueurs inflammatoires faibles peuvent être traités de façon symptomatique, à condition qu'il y ait de bonnes instructions sur la réévaluation. Les enfants présentant des symptômes d'alarme ou des marqueurs inflammatoires légèrement élevés chez lesquels une infection grave ne peut être exclue doivent faire l'objet d'une observation clinique ou d'un suivi ambulatoire. Les enfants présentant des signes de gravité ou des marqueurs inflammatoires très élevés méritent une observation clinique (24).

De nombreuses études concluent que la CRP est une aide pour préciser le diagnostic (25) et demeure un indicateur d'une infection bactérienne sévère (26). Elle est utile pour recourir aux antibiotiques de manière plus appropriée (27), mieux orienter les patients vers une hospitalisation (28) et pour le suivi des réponses au traitement (29,30). De surcroît, sa concentration est un facteur pronostique important pour de nombreuses maladies aiguës et chroniques (31).

LA CRP

La connaissance de la dynamique de la CRP, ainsi que de ses limites, est essentielle pour l'interprétation de ses résultats. Les indications cliniques de l'utilisation de la CRP doivent être guidées (32).

De plus, ce marqueur biologique est un des tests le moins coûteux (33) et l'un des plus couramment utilisés aujourd'hui (32). Au Danemark, on note une augmentation de sa prescription de 132% ces dernières années (34).

Un peu d'histoire

La CRP a été détectée pour la première fois en 1930 par Tillet et Francis, qui ont identifié une substance dans les sérums de patients infectés de façon aiguë par une PNP à pneumocoque. Cette

substance a formé un précipité lorsqu'elle est combinée avec le polysaccharide C du Streptocoque pneumoniae. Les observations ont démontré également que la réactivité du sérum d'un patient avec la substance pneumococcique C n'est pas spécifique de l'infection à pneumocoque. Ce sont ces résultats qui ont suggéré qu'il existait une relation entre la CRP et certaines infections bactérienne (35).

Définition et physiopathologie

La CRP est constituée de cinq sous-unités identiques, qui se regroupent en une molécule pentamère en forme d'anneau (36). Elle est connue pour se lier à la membrane des cellules bactériennes et interagir avec les voies d'accès des systèmes immunitaires et des systèmes inflammatoires (37).

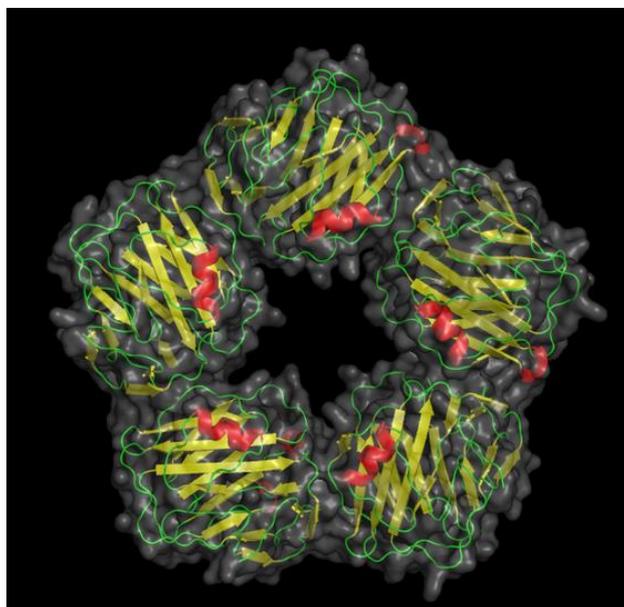


Image 1 : Structure moléculaire de la CRP (38)

Des études in vitro suggèrent que la CRP active les neutrophiles, inhibe l'agrégation plaquettaire, facilite potentiellement les réactions cytotoxiques à médiation cellulaire contre les cellules infectées par des agents pathogènes et stimule l'activité tumoricide du monocyte-macrophage (39).

In vivo, les résultats de diverses études se répartissent en deux groupes d'actions :

1. Les peptides de la CRP ou dérivés de la CRP modifient le comportement des cellules effectrices de l'immunité et d'autres cellules sanguines.
2. La CRP agit comme une molécule de défense primitive opsonisant les envahisseurs étrangers par ses spécificités de liaison.

Les nombreuses publications traitant des interactions de la CRP avec les cellules sanguines, en particulier les immunocytes, visent toutes à découvrir un effet régulateur de la CRP à certaines étapes de la surveillance immunitaire et de la réponse immunitaire. L'énigme sur la fonction de la CRP encore existante peut être résolue en supposant que la CRP dans divers processus biologiques ne fournit qu'un signal agissant en synergie. S'ajoute à cette hypothèse son aide pour faciliter l'homéostasie (36).

La CRP est normalement présente à l'état de traces dans le sérum, mais elle augmente rapidement lors de l'apparition de maladies infectieuses ou inflammatoires (36,40). En effet, une concentration élevée de la CRP peut traduire des infections telles que les infections bactériennes, fongiques et des infections virales graves (31).

Jusqu'à la fin des années 1970, la CRP était mesurée à l'aide de données qualitatives ou semi-quantitatives l'empêchant d'être utilisée en tant que test d'aide au diagnostic. En effet, à n'importe quel degré d'inflammation, les résultats étaient positifs (41,42). Les méthodes précises et rapide de quantification de la CRP (résultat en 30 min-1 heure avec une sensibilité à partir de 0,04mg/L) ont conduit à une réévaluation de son intérêt selon sa valeur en médecine clinique (43).

Propriétés pharmacologiques

La concentration médiane de la CRP sérique chez les individus en bonne santé est d'environ 0,8 mg/L (31). Lors d'une maladie aiguë, sa concentration commence à augmenter à partir d'une durée de 6 heures et peut doubler toutes les 8 heures parvenant à un pic aux alentours d'une durée de 50 heures (32). Après la résolution du stimulus, la concentration de la CRP diminue rapidement avec une demi-vie d'élimination estimée entre 5-7 heures (37) et 19 heures (31). La diminution rapide de sa concentration lors de la période post-inflammatoire la rend utile comme marqueur d'activité de la maladie (37).

Sa valeur n'est pas perturbée par la présence d'une anémie, d'une polycythémie (polyglobulie), d'une sphérocytose, d'une macrocytose, d'une insuffisance cardiaque congestive, d'une hypergammaglobulinémie, de l'âge ou du sexe du patient ce qui fait de la CRP, un test intéressant (41).

La CRP est un indice sensible qui augmente rapidement dans les infections bactériennes quel que soit le statut immunologique et l'âge de l'enfant (44). Généralement, une inflammation légère et les infections virales provoquent une élévation de la CRP entre 10 à 40 mg/L alors que les inflammations actives et l'infection bactérienne produisent des concentrations plus élevées de 40 à 200 mg/L (41).

L'intérêt des valeurs de la CRP

La majorité des études affirme que la CRP peut-être utile pour poser un diagnostic et pour influencer la prise en charge thérapeutique (37). Une méta-analyse a retrouvé un rapport de vraisemblance positif de 3,15 (intervalle de confiance à 95 % 2,67 à 3,71) et un rapport de vraisemblance négatif de 0,33 (0,22 à 0,49). Pour statuer en cas d'infection grave, on recommande des valeurs seuils de 80 mg/L et des valeurs seuils inférieurs à 20 mg/L pour son exclusion (33).

De plus, en l'absence d'orientation clinique (absence de foyer infectieux) devant une fièvre aiguë mal tolérée chez les enfants, il est indispensable de réaliser des examens complémentaires. La CRP fait partie de ces examens. Une élévation modérée (20 à 50 mg/L) est compatible avec une affection virale ou un foyer bactérien ouvert. Une élévation franche (>50 mg/L) doit faire rechercher un foyer bactérien "fermé" ou parenchymateux (45). En effet, chez l'enfant correctement vacciné, le risque de bactériémie occulte (sans foyer infectieux) est inférieur à 1% (46) alors que les enfants qui ne sont pas complètement vaccinés sont à risque de bactériémie occulte qui peut aller jusqu'à 5% (47). Le dosage de la CRP est donc utile pour préciser le diagnostic (18,19). En parcourant la littérature, les valeurs seuils sont différentes. Plus que l'affirmation d'une infection bactérienne sévère, la détermination d'un risque faible est possible lorsque le dosage est normal, à condition d'avoir mesuré le taux plus de 12 heures après l'apparition de la fièvre afin de respecter la cinétique de synthèse de ce marqueur (5).

La CRP : un guide dans la prise de décision de la gestion des enfants ?

À l'heure actuelle, il n'existe aucune donnée objective fondée sur les résultats d'essais cliniques pour justifier de l'utilisation seules des valeurs de la CRP, qu'elles soient élevées ou normales, comme fondement des décisions concernant l'instauration ou l'interruption d'un antibiotique ou son interruption précoce chez les patients soupçonnés de septicémie néonatale, méningite, bactériémie ou pneumopathie, indépendamment de leur état immunitaire (42). On ne connaît pas de seuil fiable pour la CRP permettant de distinguer une cause virale d'une cause bactérienne, ni pour discriminer les infections graves des infections bénignes.

Le dosage de la CRP est évoqué dans de nombreuses recommandations savantes mais son intérêt n'est pas toujours décrit avec précision notamment dans la population pédiatrique. Il n'existe pas de réelles recommandations françaises précises sur son indication. Peu d'études se sont attardées à étudier la valeur prédictive de la CRP notamment en soins primaires. La plus étudiée est la valeur prédictive négative avec une valeur seuil < 20 mg/L (33,44,48,49,50) ou < 5 mg/L (28,51). D'autres études affirment que le taux normal de la CRP ne diminue pas le risque d'infection bactérienne chez les enfants (52).

Il existe actuellement un premier essai à grande échelle en cours de réalisation (étude prospective) sur la valeur ajoutée de la CRP en microméthode aux caractéristiques cliniques dans l'identification des infections sévères chez les enfants recevant des soins en ambulatoire (MG, pédiatres de ville et

les urgences hospitalières) (53). L'objectif de cette étude est d'améliorer la détection des infections sévères et donc de présenter un outil pratique pour le triage de ces enfants en soins primaires, de réduire le nombre d'investigations et d'admissions chez les enfants atteints d'une infection non grave, de réduire la prescription inappropriée d'antibiotiques et ainsi d'éviter l'émergence de résistance bactérienne, d'effets secondaires et de coûts de santé inutiles. De plus, la partie observationnelle de l'étude nous permettra de mieux comprendre l'évolution, la gestion et les préoccupations des parents à l'égard des maladies aiguës chez les enfants (25).

LES ETIOLOGIES DES INFECTIONS LES PLUS FREQUENTES EN PEDIATRIE

Les causes les plus fréquentes d'infections sont les infections virales respiratoires et digestives et certaines infections bactériennes tel que les otites moyennes aiguës (OMA), les infections respiratoires inférieures (VAI) et les pyélonéphrites (47). Les OMA sont facilement identifiables car le diagnostic est clinique. Pour le reste, les symptômes cliniques ne sont pas toujours suffisants.

La CRP semble être prescrite le plus souvent en ambulatoire devant une suspicion d'infection bactérienne respiratoire (supérieure et/ou inférieure), d'une infection des voies urinaires (IVU) et devant une suspicion d'appendicite.

Dans le cas des infections des voies respiratoires

En France, les recommandations de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé (AFSSAPS) datent d'Octobre 2005 : « en ambulatoire, les examens biologiques sont inutiles devant une bronchiolite ou une bronchite (accord professionnel). Lors d'une pneumopathie (PNP) prise en charge en ambulatoire, les examens biologiques ne sont pas à réaliser de façon systématique. Si une prise de sang est pratiquée, l'origine pneumococcique peut être évoquée devant une hyperleucocytose à prédominance de polynucléaires neutrophiles (PNN) et une CRP > 60 mg/L » (54).

L'utilisation d'antibiotiques dans les infections respiratoires aiguës majoritairement virales est fréquente en soin primaire (environ la moitié de toutes les ordonnances d'antibiotiques) (55). Son utilisation excessive est confirmée par une étude réalisée aux Etats-Unis mettant l'accent sur le prix très élevé : en 1998, on estimait à 84 millions le nombre de consultation pour cette pathologie donnant lieu à 45 millions d'ordonnances d'antibiotiques. Pour 25 millions de patients présentant une infection oto-rhino-laryngologique (ORL), 30 % ont été traités avec des antibiotiques (56). Nyquist et al retrouvent eux un taux de 40 à 75 %, le plus souvent chez les enfants de 5 à 11 ans avec une moyenne d'ordonnances d'antibiotiques inappropriés se situant entre 4,7 et 6,5 millions (57). Au Canada, 85 % des ordonnances d'antibiotiques prescrits en ambulatoire pour les infections des voies respiratoires chez les enfants de moins de 5 ans étaient inappropriées avec un coût estimatif en dollars canadiens de 423 693 \$ (58).

De surcroît, on a constaté une augmentation de prescription d'antibiotiques ces dernières années : en Angleterre et en Ecosse, une augmentation de 45,8 %, en France de 65 % et en Allemagne

occidentale de 78 % de 1980 à 1991 (55). En effet, en France, le taux de prescription des antibiotiques est très élevé par rapport aux autres pays Européens : 32,2 doses quotidiennes déterminées pour 1000 habitants / jour (59).

L'emploi inapproprié des antibiotiques est associé à une augmentation de la résistance bactérienne aux antibiotiques, qui conduit à des traitements inefficaces et augmente les dépenses de santé à terme (60,61). Les pneumocoques multi résistants sont courants et en augmentation (62). En France, selon le centre de recherche, d'étude et de documentation en économie de la santé (CREDES), le taux de résistance du pneumocoque à la Pénicilline est de 50%. En 2001, le Régime général de l'Assurance maladie a consacré 731 millions d'euros au remboursement d'antibiotiques (63). De plus, la progression de l'antibiorésistance est un problème de santé publique important en France puisque elle serait la cause chaque année de près de 12 500 décès. Elle est à l'origine de 5 543 décès par an chez des patients atteints d'infections à Bactéries Résistantes et 124 806 patients développent une infection liée à une bactérie résistante. Si rien ne change, les maladies infectieuses d'origine bactériennes pourraient redevenir en 2050 une des premières causes de mortalité dans le monde et pourrait remettre en question la capacité à soigner les infections, même les plus courantes, en médecine de ville, hospitalière ou vétérinaire (64).

C'est pourquoi des stratégies permettant de réduire les prescriptions inappropriées d'antibiotiques, sans risquer de négliger les infections bactériennes sévères, ont été élaborées dans de nombreux pays. Chez l'enfant, des études basées sur l'éducation des familles et des praticiens ont donné des résultats modérés (65), résultats confirmés par la revue de la Cochrane de 2005 (66). Le travail de la Cochrane de 2014 montre que la réalisation d'une CRP directement au cabinet du MG ne modifie pas l'évolution clinique des patients mais permet de réduire l'usage inapproprié d'antibiotiques dans les infections respiratoires de l'adulte (67). À l'heure actuelle, la CRP est le seul biomarqueur possiblement disponible directement au cabinet du MG qui peut aider à guider l'administration d'antibiotiques. Ainsi, plusieurs pays européens ont inclus un dosage de CRP dans leurs recommandations. Au Royaume Uni en 2014, NICE guidance (annexe 2) recommande que lorsque le diagnostic de PNP n'a pas été posé, on utilise la valeur de la CRP pour guider la prescription d'antibiotiques : pas d'antibiotique si la CRP < 20 mg/L, antibiotiques différés si la CRP se situe entre 20 et 100 mg/L et introduction d'antibiotiques si CRP > 100 mg/L (68). En Norvège, la valeur de la CRP fait partie des facteurs prédictifs de la prescription des antibiotiques devant une infection respiratoire aiguë (69). Concernant la population pédiatrique, selon la littérature, l'utilité du dosage de la CRP semble diminuer la prescription d'antibiotiques (70-72).

Dans le cas des infections urinaires basses et des pyélonéphrites

La prévalence des pyélonéphrites chez les enfants âgés de 2 à 24 mois ayant une fièvre aiguë isolée est de 5% tout sexe confondu (73). La pyélonéphrite est l'une des infections urinaires les plus fréquentes. De plus, les infections bactériennes graves chez les nourrissons et les jeunes enfants représentent une incidence cumulée de 2 % à 8 % chez les enfants de 10 ans (74). Les enfants qui ont déjà eu une IVU courent un risque de 10 % à 30 % d'une nouvelle infection (75).

Les IVU ne sont pas sans conséquences. Des études prospectives montrent que 30 à 40 % des enfants auront des cicatrices rénales après une IVU fébriles (76). L'hypertension touche au moins 10 % des enfants atteints de cicatrice rénale (77).

Une fièvre isolée est parfois la seule manifestation d'une pyélonéphrite. La distinction clinique entre infection urinaire basse et haute n'est pas toujours aisée. Chez le nouveau-né et le nourrisson, la présentation clinique des pyélonéphrites est souvent très peu spécifique (78).

Selon l'association française d'urologie, pour les pyélonéphrites aiguës simples, il est recommandé de ne pas demander systématiquement un bilan initial. Cependant, devant une pyélonéphrite à risque de complication, un bilan biologique sanguin est conseillé : NFS, CRP, créatininémie. Chez le nouveau-né et le nourrisson, le tableau clinique d'une pyélonéphrite est souvent trompeur : fièvre nue, troubles digestifs, altération de l'état général (AEG) (79). La société française de médecine d'urgence de 2013 décrit qu'une infection urinaire haute s'accompagne toujours de fièvre, de frissons et d'une réaction inflammatoire biologique avec une augmentation de la CRP supérieure à 10 mg/L (80).

Dans le cas des appendicites

Selon une étude française de 2005, une appendicite est retrouvée chez 20,8 % des enfants hospitalisés pour douleurs abdominales. Son diagnostic chez les enfants demeure difficile à établir (81). Son pic de fréquence concerne les enfants entre 8 et 13 ans. Le taux d'appendicites compliquées (appendice perforé ou péritonite) est variable selon les études, mais représente environ un quart des cas pédiatriques (82).

L'appendicectomie reste l'intervention digestive la plus fréquente de l'enfant. Elle n'est pas une pathologie anodine, avec un taux de morbidité de 8,5 %. La mortalité et la morbidité du geste opératoire ne sont pas nulles. Plus le stade de la maladie est avancé, plus le risque de complications infectieuses en post-opératoire est important (82). La tomodensitométrie (TDM) est plus sensible et plus spécifique chez les adultes que chez les enfants car la graisse corporelle est relativement moins importante chez les enfants entraînant une difficulté pour différencier l'intestin de l'appendice inflammatoire (83).

La Haute Autorité de Santé (HAS) de Novembre 2012 affirme que "la combinaison des résultats biologiques avec les caractéristiques cliniques peut conduire à une meilleure précision diagnostique de l'appendicite (âge habituel de survenue dans l'enfance entre 7 et 10 ans). Dans 80 à 85% des cas, il existe une hyperleucocytose à PNN mais reste peu spécifique. En revanche, l'absence d'augmentation de la CRP et d'une hyperleucocytose à PNN témoigne d'une faible probabilité d'appendicite" (84). Selon l'abrégé d'hépatogastro-entérologie et de chirurgie digestive de septembre 2015, la CRP est élevée dans la majorité des cas lors d'une appendicite (supérieure à 8 mg/L) (85).

LA CRP DANS LA LITTÉRATURE

Les études sont de qualité méthodologique modeste et peu d'entre elles ont été effectuées dans un contexte de soins primaires. La plupart se sont consacrés au milieu hospitalier (26,86). De plus, peu d'études ont rendu explicite l'asymétrie de la valeur diagnostique dans l'exclusion et l'inclusion des infections graves. La grande majorité a fait état de résultats en termes de sensibilité et de spécificité, qui fournissent peu de renseignements utiles aux cliniciens intéressés par la valeur diagnostique des tests pour la prise de décisions cliniques (33).

L'aide de la CRP a été peu étudiée en France contrairement à l'étranger et les études sur la valeur de la CRP en médecine générale ont été menées principalement chez les adultes.

C'est pour cela qu'il est intéressant d'évaluer l'état des lieux de la prescription de la CRP en médecine de ville en France et d'observer son influence sur la prise en charge thérapeutique chez les enfants.

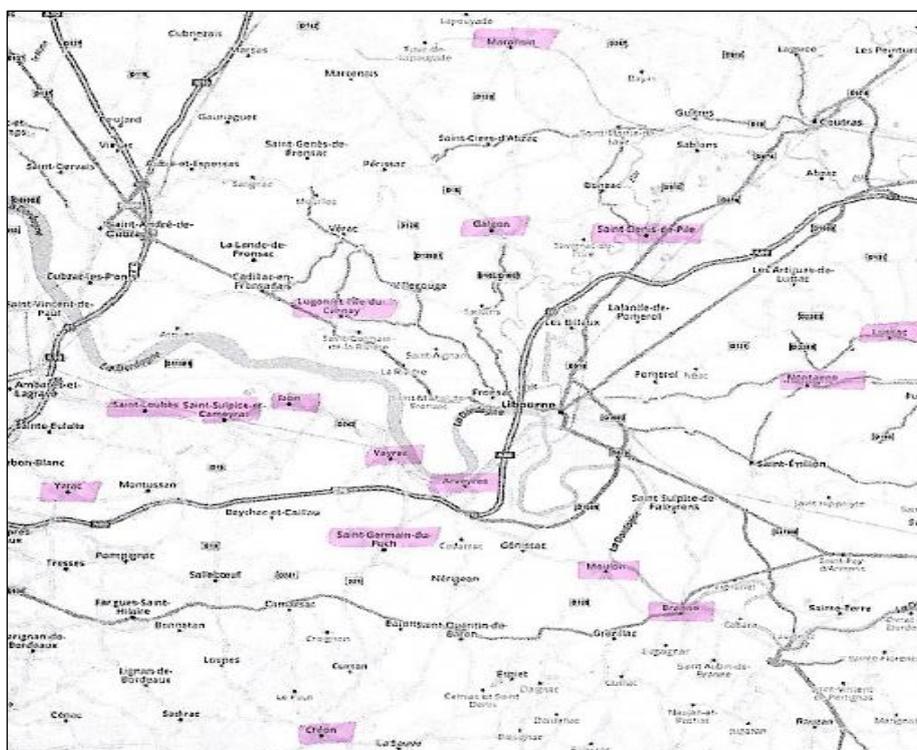
III. MATERIELS ET METHODES

SCHEMA DE L'ETUDE

Nous avons réalisé une étude de cohorte française multicentrique avec une analyse rétrospective des dossiers des enfants âgés de 3 mois à 15 ans inclus (âge des enfants lors de la réalisation de la prise de sang) pour lesquels les médecins de ville (pédiatres et MG) ont prescrit une CRP réalisée entre le 13/03/18 et le 22/05/19.

Elle a concerné au total 72 médecins de ville soit 70 médecins généralistes et 2 pédiatres de ville. Ils ont été sélectionnés pour 2 raisons :

- Ils ont prescrit des CRP réalisées dans les laboratoires de Biolib, laboratoires avec lesquels nous étions en collaboration via leur directrice : Mme BOUCHER Stéphanie. Les CRP ont été prélevées dans 5 laboratoires: Vayres, St Loubès, Libourne Galliéni, Libourne Rialto et Coutras. Les médecins prescripteurs se situent à Libourne et en périphérie du Libournais c'est-à dire sur les communes de Branne, Arveyres, Izon, Créon, Moulon, Saint-Germain du Puch, Saint Loubès, Saint Sulpice et Cameyrac, Vayres, Yvrac, Lugon et l'Île de carnay, Lussac, Maransin, Montagne, Saint Denis de Pile et Galgon.
- Ces médecins ont prescrit des CRP chez les enfants de 3 mois à 15 ans inclus durant la période concernée. Certains médecins n'ont pas réalisé de CRP durant cette période, ils n'ont pu être inclus dans cette étude.



Carte 1 : Libourne et sa périphérie

L'analyse des dossiers des enfants s'est faite par l'intermédiaire de questionnaires (annexe 3) remplis directement par les médecins concernés selon leurs dossiers informatiques ou dossiers papiers présents dans leur cabinet.

La période de recrutement des dosages de CRP a été élargie à plus d'un an afin de pouvoir récupérer 3 dosages de CRP pour chacun des médecins concernés.

Le dosage de la CRP a été fait sur un automate AU5800 commercialisé par Beckman. Il s'agit d'une technique d'agglutination : la CRP réagit spécifiquement avec les anticorps anti-CRP humaine appliqués sur les particules de latex pour donner des agglomérats insolubles. L'absorbance de ces agglomérats est proportionnelle à la concentration en CRP de l'échantillon. Le dosage de la CRP dans un laboratoire de ville coûte 2 euros et 16 centimes (remboursé par la sécurité sociale) mais il est rare de doser uniquement la CRP lors d'une prise de sang en ville.

Les délais d'obtention des résultats de la CRP pour le praticien varient selon les laboratoires et l'heure de la réalisation de la prise de sang :

- Si la prise de sang est réalisée le matin: quel que soit le laboratoire (dans toute la France), le résultat est rendu en fin de matinée ou au plus tard vers 16h.
- Si la prise de sang est réalisée en fin de matinée ou l'après-midi : le délai d'obtention des résultats dépend de l'organisation des laboratoires. Certains les rendront le lendemain (car ils n'ont plus de tournée vers le plateau technique), d'autres (comme Biolib) feront en sorte que le résultat de la CRP soit rendue avant 18h (à condition que le médecin ait spécifié que l'examen était urgent).

En conclusion, on peut estimer qu'une CRP demandée en urgence pourra être obtenue le jour même quelle que soit l'heure de la réalisation de la prise de sang, avec un délai d'environ 2 à 5 heures.

Nous avons sélectionné les enfants de plus de 3 mois car les enfants de moins de 3 mois ont une prise en charge particulière du fait du risque d'infection materno-fœtale.

Une étude de faisabilité avait été réalisée en amont par appel téléphonique des médecins concernés.

Les laboratoires Biolib, via leur directrice, ont sélectionné au hasard sur la période d'étude 3 dosages de CRP pour chaque médecin prescripteur. Pour chacun de ces dosages, les médecins ayant accepté de participer à notre étude ont reçu un courrier directement du laboratoire avec le nom de l'enfant et la date de réalisation. Les informations nécessaires pour notre étude ont été fournies par le remplissage d'un questionnaire pour chaque CRP par le médecin.

Nous avons choisi 3 CRP pour limiter le temps passé par les médecins et ainsi obtenir un meilleur taux de réponse.

Il existe pour chaque médecin un questionnaire d'ordre général qui le concerne :

- Son sexe
- Sa spécialité
- Son âge
- Son mode d'installation : seul ou en collaboration ?
- La durée de son exercice
- La distance entre son cabinet et les urgences / Hôpital
- Son pourcentage de pédiatrie dans sa patientèle (SNIR)

Par ailleurs, il existe un questionnaire par CRP soit 3 questionnaires identiques pour chaque médecin :

- Date de la CRP
- Valeur de la CRP
- Age de l'enfant concerné et son sexe
- Enfant connu ou non du cabinet
- Les antécédents (ATCD) de l'enfant
- Les signes cliniques qui ont incité le médecin à prescrire la CRP : Fièvre ? signes de mauvaise tolérance ? de sepsis ? de gravité ? de déshydratation ? autres ?
- Le diagnostic suspecté ? (objectif principal)
- La prescription ou non des antibiotiques avant et après le résultat de la CRP ?
- Le suivi de l'enfant suite au résultat de la CRP : réévaluation ? hospitalisation ? prescription d'examen complémentaires ?
- Les autres examens complémentaires qui ont contribué à interpréter correctement la CRP ?
- Autres facteurs qui ont contribué à la prescription de la CRP ?

CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION

Les questionnaires ont été récupérés après l'accord des médecins :

Critères d'inclusion

- Enfants de 3 mois à 15 ans inclus
- Chez qui une CRP a été réalisée dans les laboratoires Biolib de Libourne et de sa périphérie
- Entre le 13/03/18 et le 22/05/19
- Accord du médecin prescripteur pour participer à cette étude

Critères exclusion

- CRP prescrite par un médecin hospitalier ou un spécialiste (autres que les pédiatres)
- Refus du médecin de répondre
- Médecin en congés de maternité ou de paternité
- Médecin injoignable pour récupérer les questionnaires
- Absence de réponse sur la question de notre objectif principal (indication de la CRP pour le diagnostic suspecté).

PARAMETRES ETUDIES

Les objectifs de notre étude étaient de connaître :

- Les indications de la prescription de la CRP chez les enfants en médecine de ville chez les médecins généralistes et les pédiatres : étiologies suspectées et signes cliniques qui ont influencé sa prescription.
- L'influence des valeurs de la CRP sur la prise en charge thérapeutique de l'enfant tel que la prescription ou non des antibiotiques et une orientation ou non vers une hospitalisation ou les urgences.

Critère de jugement principal

Les indications de la prescription de la CRP en médecine de ville chez les enfants âgés de 3 mois à 15 ans inclus.

Critères de jugement secondaires

- Les signes cliniques qui ont conduit à la prescription de la CRP chez les enfants.
- La valeur seuil de la CRP qui a conduit les praticiens à ne pas prescrire une antibiothérapie.
- La valeur seuil de la CRP qui a conduit les praticiens à prescrire une antibiothérapie.
- La valeur seuil de la CRP associée plus fréquemment à une hospitalisation.

METHODE STATISTIQUE

Le logiciel R version 3.6.0 a été utilisé pour les analyses statistiques. Les analyses ont été réalisées à l'aide d'un statisticien.

Analyses descriptives

Pour les variables qualitatives, les résultats sont présentés sous la forme :

- Effectif absolu = nombre de cas pour la modalité concernée
- Effectif relatif = pourcentage pour la modalité concernée

Pour les variables quantitatives :

- Effectif total (N) de données renseignées
- Effectif absolu = nombre de cas (n) pour la modalité concernée
- Effectif relatif = pourcentage (% = n/N) pour la modalité concernée
- Pour la distribution : nous avons utilisé la médiane et les intervalles interquartiles [p25-p75]

Analyses comparatives

Un test de Wilcoxon a été utilisé pour rechercher un lien entre l'orientation vers une hospitalisation ou les urgences, la prescription d'examens complémentaires et d'antibiotiques selon la valeur de la CRP. Ce test a également été pratiqué pour chercher un lien entre la prescription d'antibiotiques et d'examens complémentaires selon la distance « cabinet-urgences ». De plus, nous avons analysé l'influence de la valeur de la CRP sur la prescription d'antibiotiques.

Nous avons calculé la Sensibilité (SE), la Spécificité (SP), la Valeur prédictive négative (VPN) et la Valeur prédictive positive (VPP) de valeurs seuils différentes de la CRP pour l'hospitalisation, la prescription d'antibiotiques et d'examens complémentaires.

Nous avons également recherché le taux d'hospitalisation et de prescription d'antibiotiques selon le diagnostic

METHODE DE LA RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE

Les recherches de références ont été conduites dans la base de données Medline via le moteur de recherche PubMed à l'aide des mots clés indications, CRP, enfants de 3 mois à 15 ans (termes MeSH), et des mots-clés associés en fonction des domaines de recherche (physiopathologie, antibiotiques ou traitement, par exemple). Les références supplémentaires sont tirées des bibliographies de ces articles. Les publications les plus récentes ont été privilégiées.

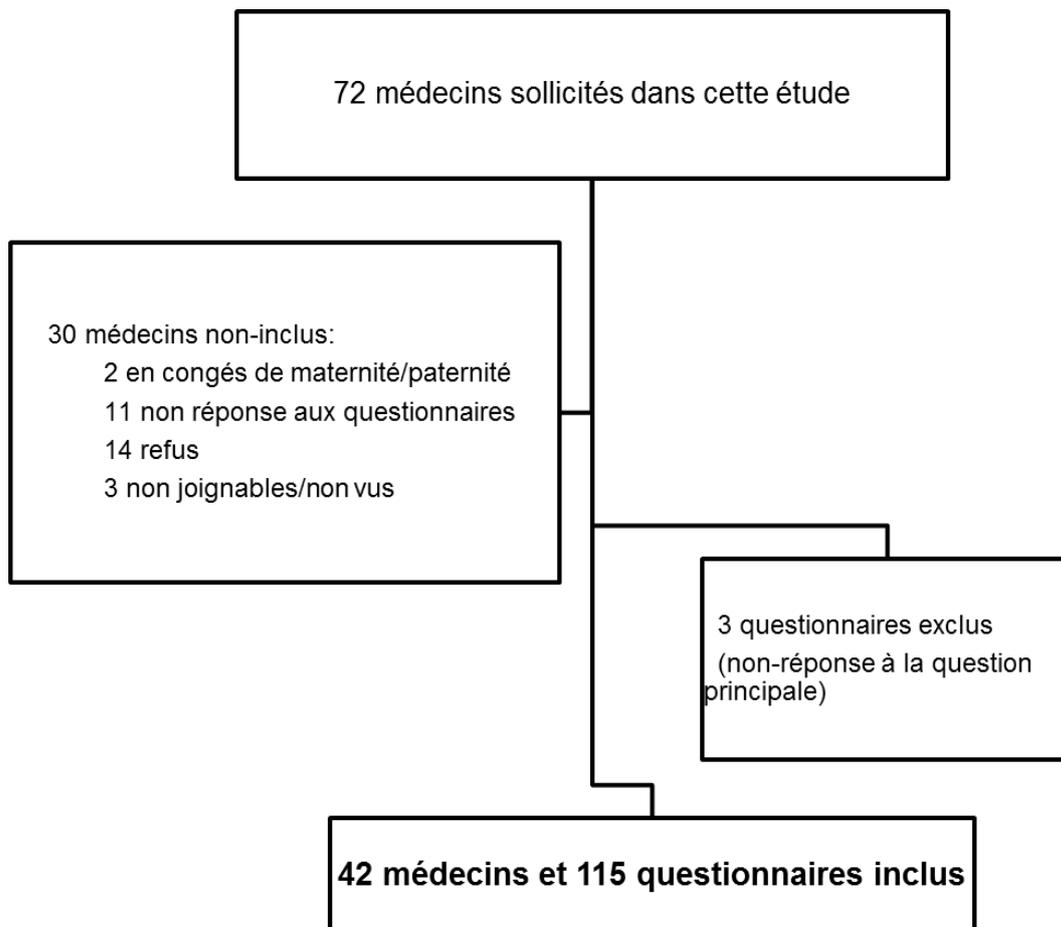
ETHIQUE

Cette étude ne nécessite ni le Comité de Protection des personnes (CPP), ni la Commission Nationale Informatique et Liberté (CNIL) devant l'anonymat des enfants.

IV. RESULTATS

ANALYSES DESCRIPTIVES

72 médecins ont été sollicités et 53 médecins ont accepté de participer à notre étude. Au total, 42 médecins ont répondu à 1, 2 ou 3 questionnaires permettant une inclusion de 115 questionnaires.



Graphique 1 : Diagramme de flux

Analyses descriptives des médecins

Dans notre étude, on retrouve que :

- La moyenne d'âge des médecins était de 52 ans (médiane = 54 ans).
- Les médecins exerçaient en moyenne depuis 21 ans. Un tiers d'entre eux exerçait seul (13) et deux tiers exerçaient en groupe (28), (1 donnée manquante).
- La distance moyenne entre le cabinet et les urgences était de 8 Km (la médiane est de 10 Km)
- La moyenne de la part de pédiatrie dans la patientèle était de 25 % (source SNIR) (16 données manquantes soit 26 réponses).

Le reste des résultats concernant les caractéristiques des médecins est présenté dans le tableau 1 :

		N	%
Sexe	Femme	14	33
	Homme	28	67
Spécialités	MG	40	95
	Pédiatrie	2	5
Travail hospitalier	Oui	2	5
	Non	40	95

Tableau 1 : Caractéristiques des médecins (N = 42)

Nous avons analysé le nombre de CRP total, réalisés chez les enfants de 3 mois à 15 ans inclus lors de cette même période chez les 53 médecins qui ont accepté de participer à l'étude (en incluant les 11 ayant donné leur accord oral mais n'ayant pas renvoyé ou donné de questionnaire pour l'analyse).

Les médecins ont prescrit une moyenne de 24 CRP avec un total de 1260 CRP sur ces 14 mois ½ étudiés.

Questions générales posées aux médecins sur leurs pratiques habituelles

De manière générale, les médecins disaient prescrire la CRP pour (plusieurs réponses étaient possibles) :

- Différencier une infection virale d'une infection bactérienne (n = 16)
- Devant des douleurs abdominales ou suspicion d'appendicite (n = 12)
- Devant une fièvre persistante (nombre de jours souvent non définis) (n = 11)
- Devant une fièvre sans point d'appel infectieux (n = 10)
- Devant une AEG (n = 5)
- Devant une suspicion de pyélonéphrite (n = 2)
- Devant des adénopathies (n = 2)
- Devant une suspicion de PNP (n = 1)
- Devant une arthrite (n = 1)
- Devant des signes de gravité (n = 1)

Seule 1 réponse proposait de doser la CRP devant une évolution non favorable des symptômes sous traitement antibiotique.

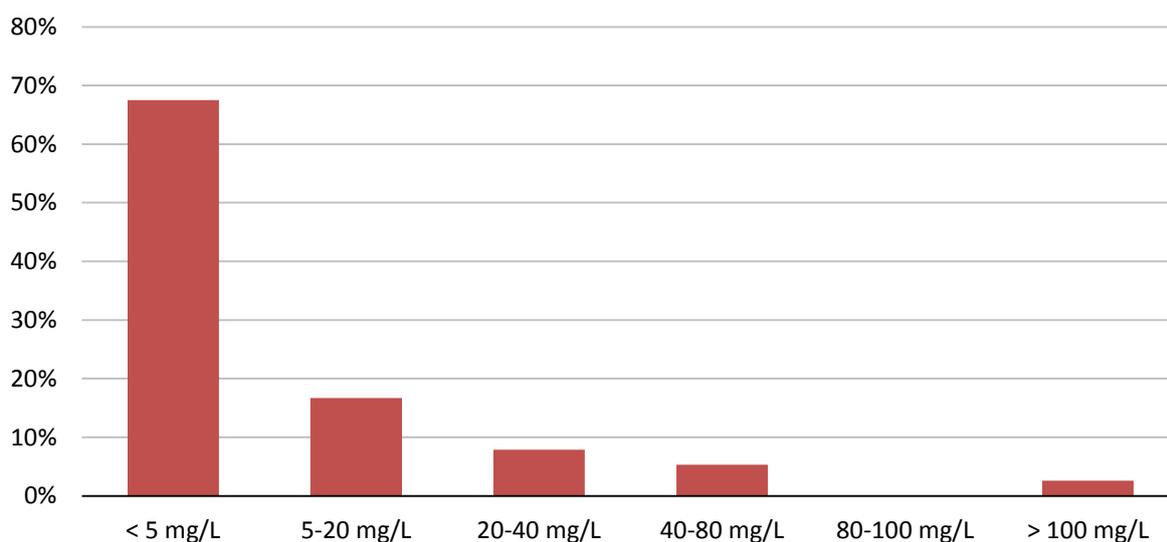
Sur la question : « A partir de quelle valeur de CRP prescririez-vous des antibiotiques ou orienteriez-vous vers les urgences ou une hospitalisation ? », beaucoup de médecins ont indiqué « qu'ils ne traitaient pas uniquement une CRP ». La prise en charge thérapeutique des enfants était choisie principalement selon la clinique.

- Pour la prescription des antibiotiques :
 - 62% ont pensé qu'elle pouvait l'influencer (4 données manquantes)
 - 8 ont indiqué qu'ils en prescrivaient selon la clinique,
 - 1 médecin interprète la valeur de la CRP selon la NFS
 - 24 médecins ont donné une valeur précise. La valeur seuil moyenne de la CRP était de 45 mg/L (médiane= 45 mg/L).
- Pour l'orientation vers les urgences ou une hospitalisation :
 - 52% des médecins ont pensé que la CRP l'influence (5 données manquantes)
 - 15 médecins pensaient orienter selon la clinique, 2 ont indiqué que l'âge de l'enfant influençait la décision, 2 pensaient interpréter la CRP selon les leucocytes
 - 22 médecins ont donné une valeur précise. La valeur seuil moyenne de la CRP était de 88 mg/L (médiane= 100 mg/L).

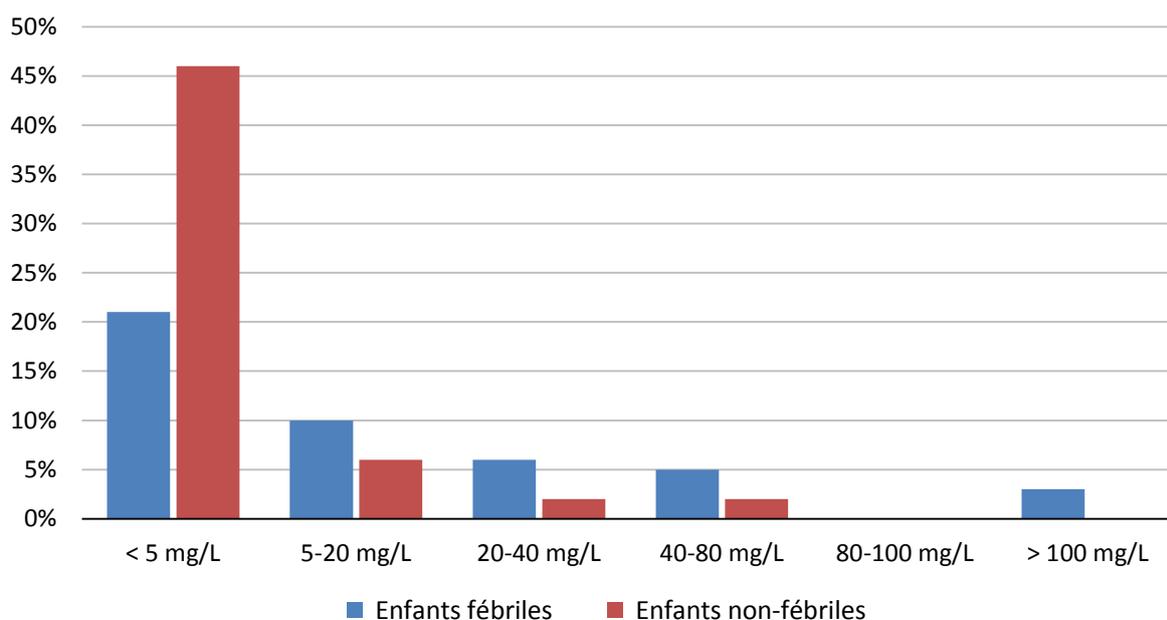
Analyses descriptives de la valeur de la CRP

La moitié des enfants avaient une CRP inférieure à 1,4 mg/L (1 donnée manquante) avec une moyenne de 11,6 mg/L.

Dans notre étude, il y a eu 96 enfants qui ont eu une CRP strictement inférieure à 20 mg/L soit 84,2%.



Graphique 2 : Répartition des valeurs des CRP retrouvées dans notre étude (N = 114)



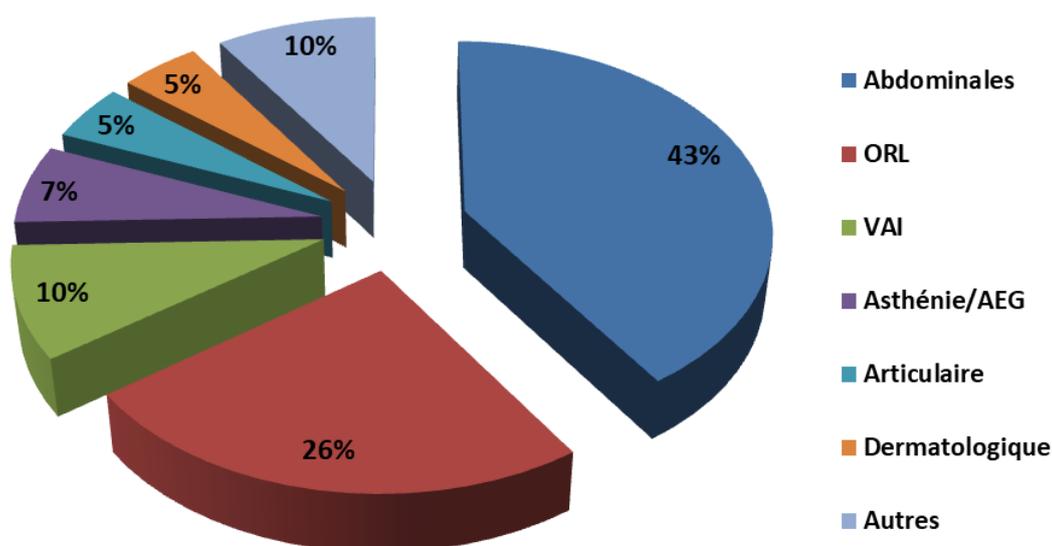
Graphique 3 : Répartition des valeurs des CRP chez les enfants fébriles et non-fébriles (N = 114)

Analyses descriptives des enfants

- La moyenne d'âge des enfants était de 8 ans et 10 mois (N = 114).
- Le sex-ratio était proche de 1/1. En effet, nous avons 42% de filles et 58% de garçons (N = 115).
- La grande majorité des enfants étaient connus du cabinet : 92% contre 7% d'enfants non-connus du cabinet (N = 114).

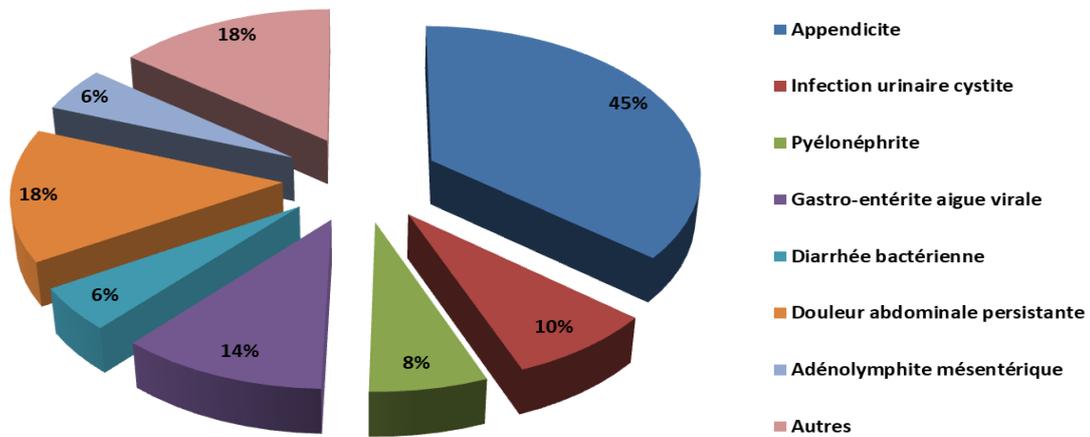
Les indications de la prescription de la CRP chez les médecins de ville

Les médecins pouvaient cocher plusieurs cases concernant les indications de leur prescription. Tous les diagnostics sont des diagnostics suspectés lors de la prescription de la CRP.



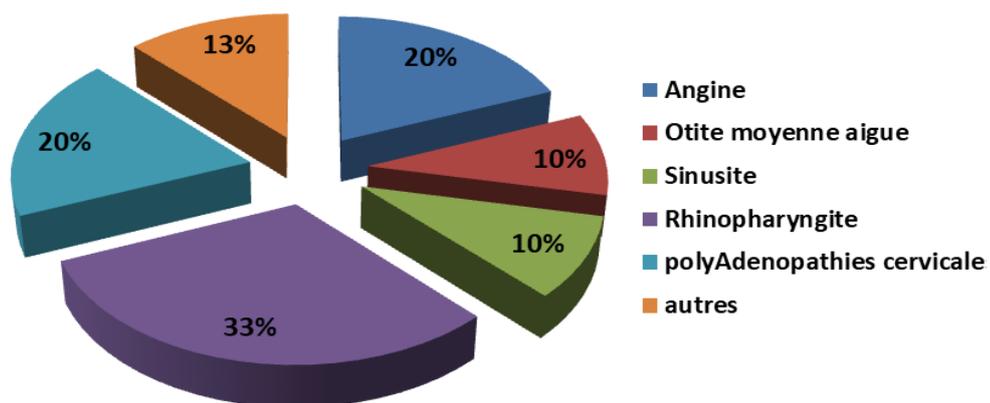
Graphique 4 : Indications de la prescription de la CRP devant toutes pathologies (N = 136)

- **43%** des CRP ont été prescrites devant des symptômes d'origine abdominale (plusieurs réponses étaient possibles) dont environ **1/3** en contexte fébrile (4 non-réponses).



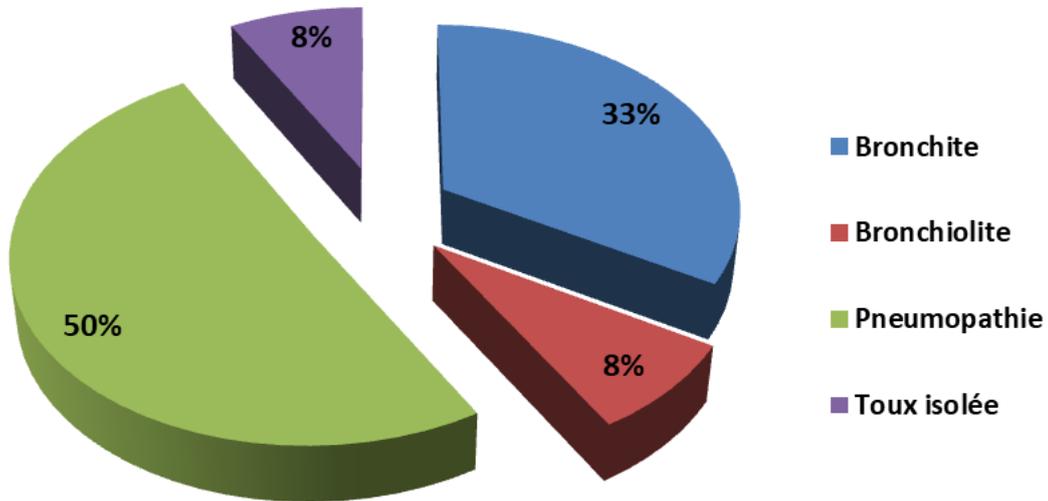
Graphique 5 : Indications de la prescription de la CRP devant une origine abdominale (N = 61)

- **26 %** des CRP ont été prescrites devant une infection ORL dont près de **2/3** (63%) avaient de la fièvre (1 donnée manquante).



Graphique 6 : Indications de la prescription de la CRP devant une origine ORL (N = 31)

- **10 %** des CRP ont été prescrites devant une suspicion d'infection des **VAI**, **toutes** en contexte fébrile.



Graphique 7 : Indications de la prescription de la CRP devant une origine VAI (N = 12)

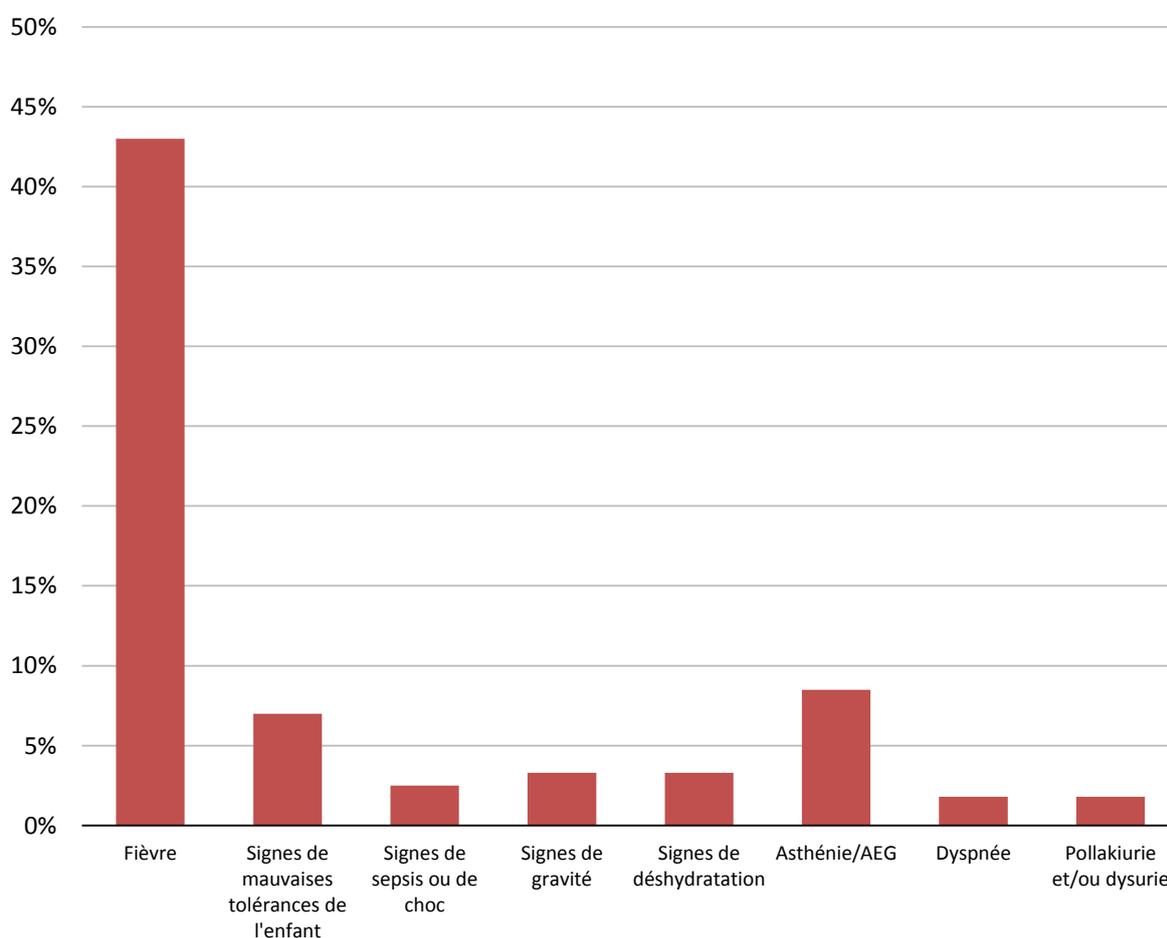
- **34 %** des CRP ont été prescrites pour **d'autres indications**.

3 CRP ont été réalisées devant un malaise, 1 pour de la fièvre au retour d'un voyage, 1 devant un purpura thrombopénique, 1 devant des adénopathies multiples, 1 pour suspicion d'une vascularite, 1 devant des sueurs nocturnes, 1 devant la suspicion de la 5ème maladie, 1 devant la suspicion d'une péricardite, 1 devant la suspicion d'une maladie de Lyme et 1 devant l'absence de point d'appel infectieux en contexte fébrile.

Les signes cliniques et la prescription de la CRP

La **fièvre** a incité la prescription de la CRP dans **43%** des cas (1 donnée manquante), pour son intensité dans la moitié des cas (moyenne de 38,8°, 2 données manquantes), pour la durée de la fièvre dans 3/4 des cas (moyenne de 5 jours, 3 données manquantes), la persistance de la fièvre malgré les antibiotiques dans 18% des cas et les signes de mauvaise tolérance de la fièvre dans 18% des cas également (3 données manquantes). Aucune CRP prescrite chez les enfants fébriles pour lesquels nous connaissions la durée de la fièvre (34 CRP sur 51) n'a été prélevée à moins de 2 jours.

Les autres signes cliniques motivant la prescription de la CRP sont présentés dans le graphique 8.



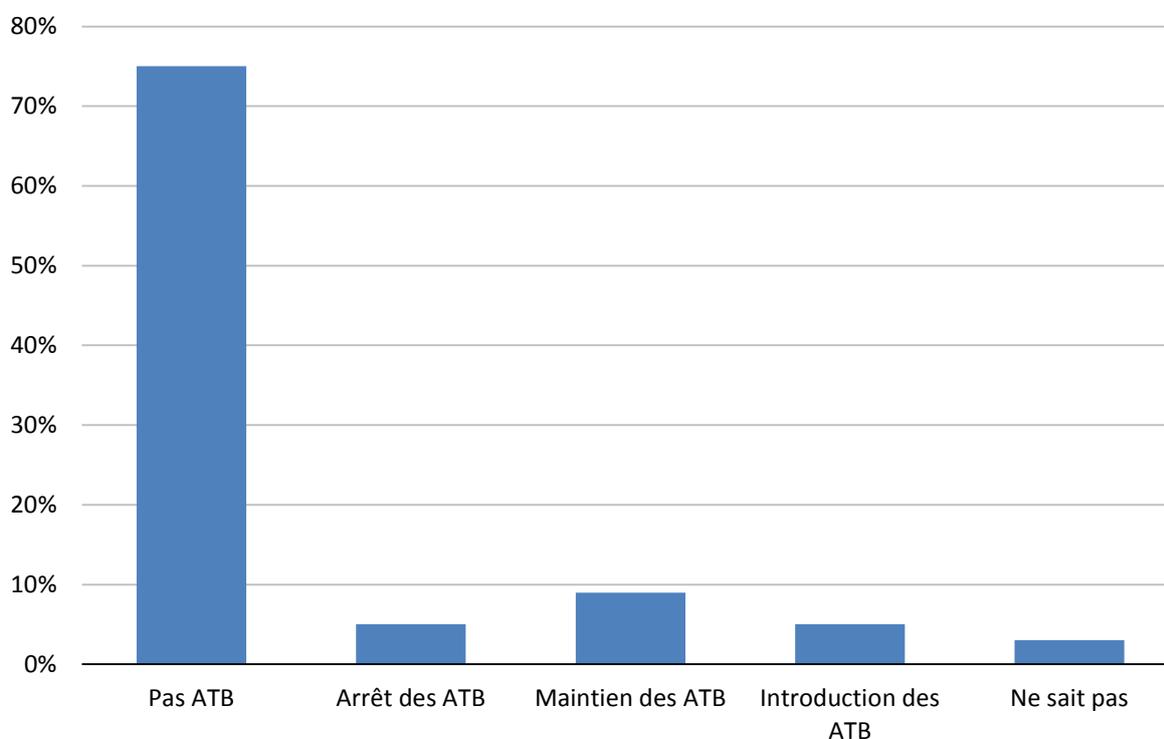
Graphique 8 : Influence des signes cliniques sur la prescription de la CRP (N = 83)

La CRP et la prise en charge thérapeutique

La CRP et la prescription des antibiotiques

- La CRP a influencé la non prescription d'antibiotiques dans 80 % des cas (soit parce qu'ils n'ont pas été introduit, soit parce qu'ils ont été arrêtés suite aux résultats).
- La CRP a influencé la prescription des antibiotiques dans 14 % des cas (introduction des antibiotiques suite aux résultats ou maintien de leur prescription).

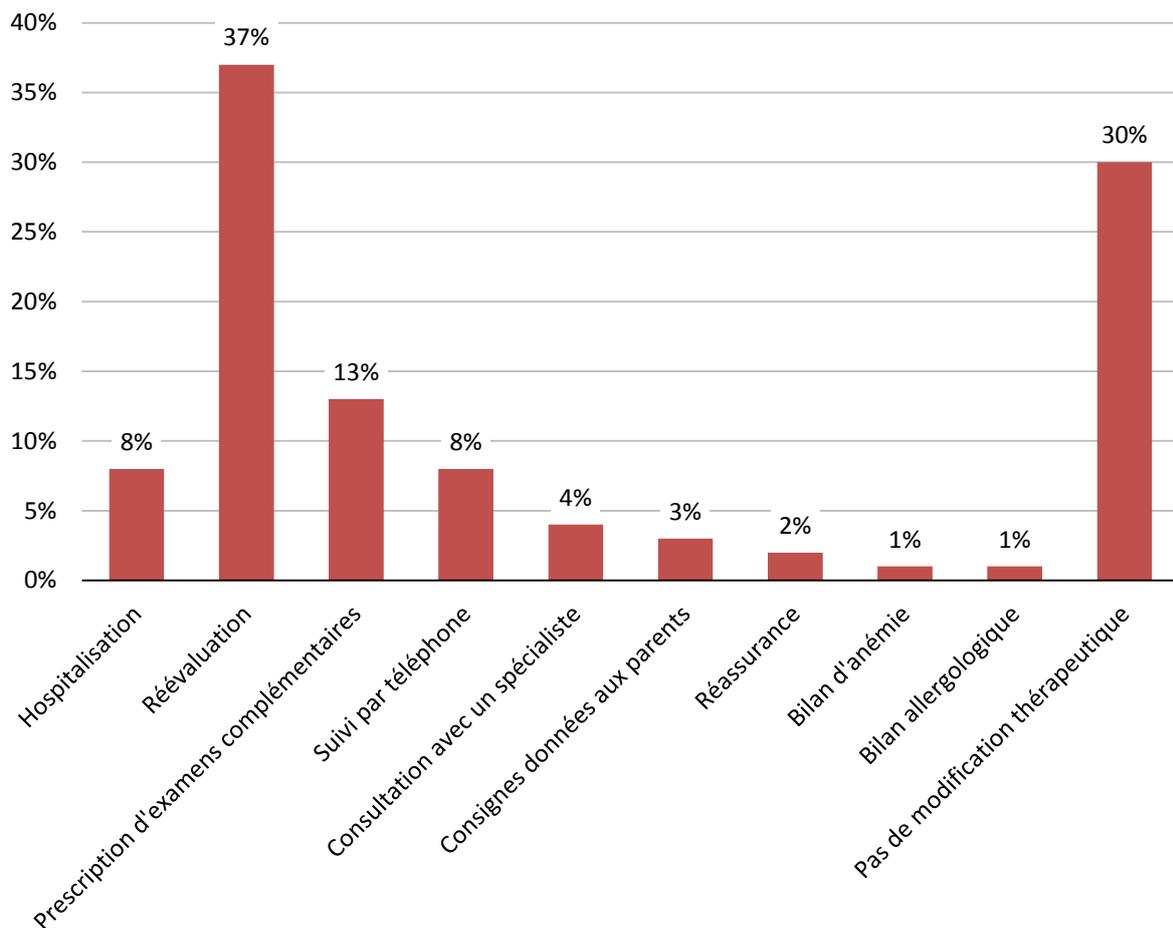
Les résultats sont détaillés dans le tableau suivant :



Graphique 9 : Prescription ou non des antibiotiques (ATB) suite aux résultats de la CRP (N = 112)

Dans nos résultats, deux autres éléments ont contribué à la prescription des antibiotiques : la positivité d'un ECBU pour un enfant, et la présence d'un écoulement séro-sanglant d'une oreille pour un autre.

La CRP et l'évolution des enfant



Graphique 10 : L'évolution thérapeutique des enfants suite aux résultats de la CRP (N = 127)

La prescription d'examens complémentaires comprenait : 4 échographies abdominales, 3 radiographies et échographies articulaires, 3 ECBU, 3 RP, 1 sérologie à la recherche de la mononucléose, 1 biologie plus complète et 1 échographie cervicale.

L'interprétation de la CRP à l'aide d'autres examens complémentaires

La CRP a été interprétée en complément :

- Des données biologiques dans **35 % des cas** (4 données manquantes) dont la NFS dans 32 cas et avec l'ECBU dans 6 cas.
- Des données de l'imagerie dans **23 % des cas** (4 données manquantes) dont l'échographie abdominale dans 16 cas et la RP dans 5 cas.
- Au total, 43 % des médecins n'ont pas prescrit d'examen complémentaire y compris sur le plan biologique (4 données manquantes)

Les autres paramètres pouvant influencer la CRP

- Devant l’insistance des parents dans 11 % des cas (21 données manquantes)
- Devant l’inquiétude des parents dans 36 % des cas (16 données manquantes)
- Devant l’inquiétude du médecin dans 61 % des cas (10 données manquantes)

Facteur principal contribuant à prescrire une CRP

- La CRP a été utilisée comme **test diagnostique** dans la grande majorité des cas (n = 90) contribuant à éliminer ou affirmer une infection bactérienne aiguë.
- La CRP faisait partie d’un bilan sanguin systématique dans 5 cas.
- La CRP faisait suite à la demande des parents ou était réalisée devant leurs inquiétudes dans 3 cas.
- La CRP a été réalisée dans le cadre d’un suivi à la réponse au traitement dans 2 cas : 1 cas suite à une hospitalisation (motif non précisé) et 1 cas devant une angine fébrile malgré l’antibiotique (amoxicilline) entraînant un changement de classe d’antibiotique (josacine) devant une CRP à 148 mg/L (apyrexie retrouvée après 48h).
- 15 données manquantes.

ANALYSES COMPARATIVES

Prise en charge thérapeutique de l’enfant selon les valeurs de la CRP

On a pu analyser la prise en charge thérapeutique des enfants selon les valeurs des CRP retrouvées dans notre étude.

	OUI	NON	p
Hospitalisation/Urgences	6,10 [1,4 ; 40]	1,20 [0,4 ; 7,40]	0.05
Antibiothérapie	7,20 [3,45 ; 31,7]	1 [0,4 ; 4,4]	0.002
Examens complémentaires	15,20 [2,3 ; 21,7]	1,2 [0,4 ; 5,9]	0.02

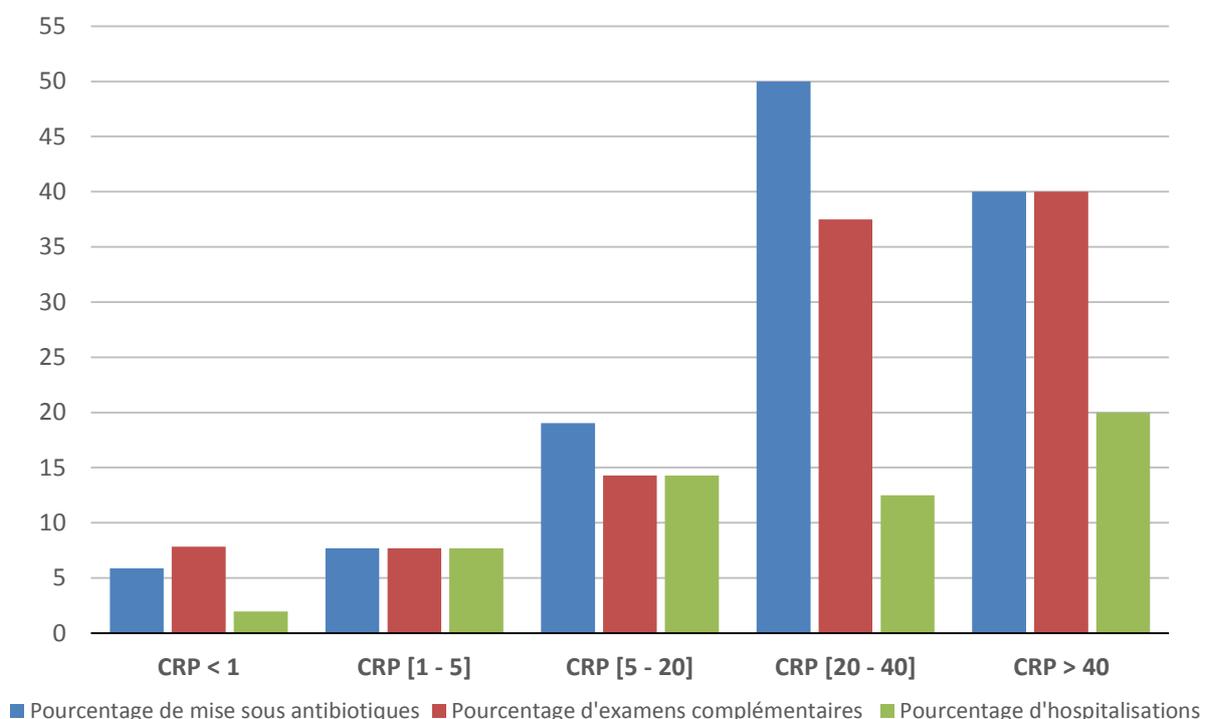
Tableau 2 : Test Wilcoxon : Prise en charge thérapeutique selon les valeurs de la CRP en mg/L

Les résultats étaient **significatifs** pour la prise ou non d’antibiotiques et pour la réalisation ou non d’examens complémentaires (p < 0,05).

Les enfants non-hospitalisés avaient majoritairement des CRP très basses (médiane de 1,20 mg/L et 9,7 mg/L en moyenne) mais un patient non-hospitalisé a eu une CRP > 150 mg/L. Les enfants hospitalisés avaient des CRP plus élevées (médiane de 6,1 mg/L et 33,6 mg/L en moyenne s'étendant de 0,2 à 187,4 mg/L) sans que la différence soit statistiquement significative. La valeur maximale de la CRP (> 150 mg/L) chez les enfants non-hospitalisés correspondait au diagnostic de la mononucléose (CRP réalisée devant une polyadénopathie cervicale). La valeur maximale de la CRP (187,4 mg/L) chez l'enfant qui a été orienté vers les urgences correspondait à une appendicite confirmée.

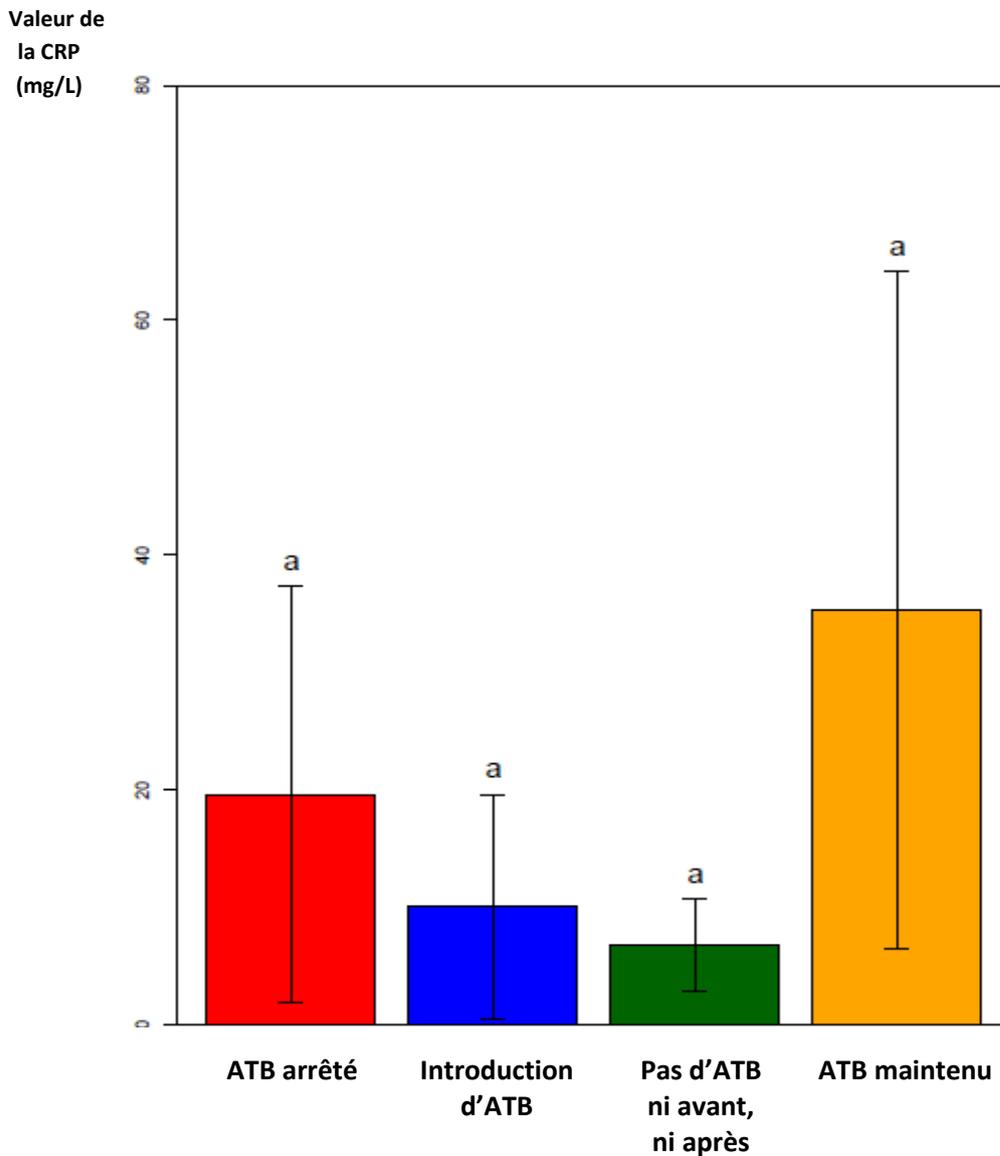
Concernant la prescription d'une antibiothérapie, la CRP était en moyenne basse de 7,3 mg/L (étendue de 0,2 mg/L à 152 mg/L avec une médiane de 1 mg/L) chez les enfants n'ayant pas eu de prescription d'antibiotiques ou pour lesquels une antibiothérapie a été arrêtée après le résultat de la CRP. La moyenne de la CRP était plus élevée de 25,9 mg/L (médiane de 7,20 mg/L, étendue de 0,2 mg/L à 148 mg/L) chez les enfants pour lesquels elle a motivé une prescription d'antibiotiques. La différence était statistiquement significative. La valeur maximale de la CRP (152 mg/L) retrouvée chez l'enfant qui n'a pas eu d'antibiotiques correspondait au diagnostic de la mononucléose. La valeur maximale de la CRP (148 mg/L) chez l'enfant qui a reçu des antibiotiques correspondait à une angine fébrile qui persistait malgré les antibiotiques.

Enfin, concernant la prescription d'examens complémentaires suite aux résultats de la CRP, chez les enfants n'en ayant eu aucun, les valeurs de la CRP étaient basses (médiane de 1,2 mg/L et moyenne de 9,8 mg/L). La différence est statistiquement significative entre ces enfants et ceux qui ont reçu une prescription d'examens complémentaires (moyenne de 24 mg/L).



Graphique 11 : Taux (en %) de prescription d'antibiotiques, d'examens complémentaires et d'hospitalisations selon la valeur de la CRP en mg/L.

Influence de la valeur de la CRP sur la prescription des antibiotiques



Graphique 12 : Influence de la valeur de la CRP sur la prescription d'antibiotiques

Il n'existait pas de différence statistiquement significative entre les moyennes des valeurs de la CRP pouvant fluctuer d'un échantillon à l'autre sur la prescription ou non des antibiotiques.

Les valeurs des CRP étaient les plus élevées dans le groupe « maintien des antibiotiques » avec une moyenne proche de 40 mg/L et les valeurs des CRP étaient les plus faibles dans le groupe « pas de prescription d'antibiotiques » avec une moyenne de 10 mg/L. On peut donc dire qu'il existait une tendance marquée entre les 2 groupes sans différence significative.

On a pu analyser que les valeurs des CRP étaient les plus élevées chez les enfants où des ATB avaient déjà été introduits avant les résultats (groupe « antibiotique arrêté » et « antibiotique maintenu »). Ce résultat était en faveur d'un bon sens clinique des médecins qui ont prescrit, sans attendre, des antibiotiques aux enfants présentant des marqueurs d'inflammation élevés. Dans le groupe « introduction d'antibiotiques », les valeurs des CRP étaient plus faibles que les groupes « maintien des antibiotiques » et « arrêt des antibiotiques ». Dans le groupe « pas antibiotique », les valeurs des CRP étaient les plus faibles par rapport aux autres groupes.

Sensibilité, spécificité et les valeurs prédictives

Nous avons recherché la sensibilité (SE), la spécificité (SP), la valeur prédictive négative (VPN) et la valeur prédictive positive (VPP) selon différentes valeurs de la CRP concernant la prise en charge thérapeutique de l'enfant.

Hospitalisation et valeurs de la CRP

N = 113 (1 donnée manquante sur la valeur de la CRP et 1 donnée manquante sur l'orientation ou non vers les urgences ou sur une hospitalisation)

Pour une CRP à 5mg/L :

La probabilité que la CRP soit > 5 mg/L chez un enfant hospitalisé était de 67 % (SE) et la probabilité que la CRP soit < 5 mg/L chez les enfants qui ne sont pas hospitalisés était de 71% (SP). La probabilité que l'enfant ne soit pas hospitalisé si la CRP est < 5mg/L était de 96 % (VPN) mais la probabilité qu'un enfant soit hospitalisé si la CRP est > 5 mg/L était de 17% (VPP).

L'utilisation d'un seuil de CRP à 5mg/L n'était ni spécifique, ni sensible pour prédire une hospitalisation mais la VPN était élevée.

Pour une CRP à 20 mg/L :

Pour prédire une hospitalisation	SE	SP	VPP	VPN
	33%	87%	19%	94%

La probabilité que la CRP soit < 20 mg/L chez un enfant non-hospitalisé était de 87 % (SP). La probabilité que l'enfant ne soit pas hospitalisé si la CRP est < 20 mg/L était de 94 % (VPN).

L'utilisation d'un seuil de CRP à 20 mg/L était spécifique mais non-sensible pour prédire une hospitalisation avec une bonne VPN. En pratique clinique, le seuil de CRP à 20 mg/L peut être utilisé pour ne pas hospitaliser en l'absence de signe de gravité.

Pour une CRP à 40 mg/L :

Pour prédire une hospitalisation	SE	SP	VPP	VPN
	22%	94%	25%	93%

L'utilisation d'un seuil de CRP à 40 mg/L était plus spécifique pour prédire une hospitalisation mais non-sensible.

Examens complémentaires et valeurs de la CRP

Notre analyse a été basée à partir des examens complémentaires prescrits suite aux résultats de la CRP (N = 113 avec 1 donnée manquante sur la valeur de la CRP et 1 donnée manquante sur la prescription ou non d'examens complémentaires).

Pour une CRP à 5 mg/L :

Pour prédire la prescription d'examens	SE	SP	VPP	VPN
	60%	72%	25%	92%

La probabilité que le dosage de la CRP soit < 5 mg/L chez les enfants sans prescription d'examens complémentaires était de 72 % (SP). La probabilité de ne pas avoir d'examens complémentaires quand la CRP est < 5mg/L était de 92 % (VPN).

L'utilisation d'un seuil de CRP à 5 mg/L n'était ni très sensible, ni très spécifique pour prédire la prescription d'examens complémentaires mais avec une très bonne VPN. En pratique clinique, lorsque la CRP sera < 5 mg/L, on peut s'abstenir d'examens complémentaires sauf cas particulier.

Pour une CRP à 20 mg/L :

Pour prédire la prescription d'examens	SE	SP	VPP	VPN
	40%	90%	37%	91%

L'utilisation d'un seuil de CRP à 20 mg/L était spécifique pour prédire la prescription d'examens complémentaires mais non sensible.

Pour une CRP à 40 mg/L :

Pour prédire la prescription d'examens	SE	SP	VPP	VPN
	20%	95%	37%	89%

L'utilisation d'un seuil de CRP à 40 mg/L était très spécifique mais trop peu sensible pour prédire la prescription d'examens complémentaires.

Prescription d'antibiotiques et valeurs de la CRP

Notre analyse a été basée à partir de la prescription ou non d'antibiotiques suite aux résultats de la CRP. On a regroupé les enfants pour lesquels les antibiotiques ont été maintenus et ceux pour lesquels ils ont été introduits suite aux résultats de la CRP. On a rassemblé également les enfants qui n'ont jamais eu d'antibiotiques avec ceux pour lesquels les antibiotiques ont été arrêtés suite au résultat de la CRP. N = 111 (1 donnée manquante pour la valeur de la CRP, 1 donnée manquante sur la prescription ou non d'antibiotiques et 2 réponses « ne sait pas »).

Pour une CRP à 5 mg/L :

Pour prédire une antibiothérapie	SE	SP	VPP	VPN
	69%	76%	32%	93%

L'utilisation d'un seuil de CRP à 5 mg/L n'était ni très sensible, ni très spécifique pour prédire la prescription d'antibiotiques avec malgré tout une SP proche de 80%. La probabilité que l'enfant ne soit pas traité par antibiotique si la CRP est < 5 mg/L était de 94 % soit une VPN élevée. Ce seuil est donc intéressant pour influencer la non-prescription d'antibiotiques.

Pour une CRP à 20 mg/L :

Pour prédire une antibiothérapie	SE	SP	VPP	VPN
	44%	92%	47%	91%

La probabilité que la CRP soit < à 20 mg/L chez les enfants non traités par antibiotique était de 92 % (SP) et la probabilité que l'enfant ne soit pas traité par antibiotique si la CRP est < 20 mg/L était de 91 % (VPN).

Pour prédire la prescription d'antibiotique, l'utilisation d'un seuil de CRP à 20 mg/L était encore plus spécifique qu'en utilisant un seuil de 5 mg/L avec une excellente VPN. Les médecins de cette étude ont majoritairement choisi une abstention thérapeutique ou un traitement symptomatique chez les enfants avec une CRP < 20 mg/L.

Pour une CRP à 40 mg/L :

Pour prédire une antibiothérapie	SE	SP	VPP	VPN
	19%	96%	43%	87%

Dans notre étude, si on prend toutes les CRP < 40 mg/L, on avait presque 13% d'enfants qui ont eu des antibiotiques et si on prend toutes les CRP > 40 mg/L, on avait seulement 43% d'enfants qui ont eu des antibiotiques.

L'utilisation d'un seuil de CRP à 40 mg était très spécifique de la prédiction de la prescription d'antibiotiques c'est-à-dire que la probabilité que la CRP soit < 40 mg/L chez les enfants qui n'ont pas reçu d'antibiotiques est de 96%. On ne peut utiliser ce seuil car la SE était bien trop basse ainsi que la VPP. Ce seuil n'est donc pas intéressant et ne peut être utilisé pour la pratique.

La prise en charge thérapeutique de l'enfant selon la distance entre le cabinet et les urgences

Nous avons évalué la relation entre la prescription ou non d'antibiotiques et des examens complémentaires et la distance « cabinet-urgences ».

	OUI	NON	P
ATB	8 [2,75 ; 15]	10 [2,12 ; 12]	0.8
Examens	3 [2 ; 11]	10 [2 ,5 ; 15]	0.2

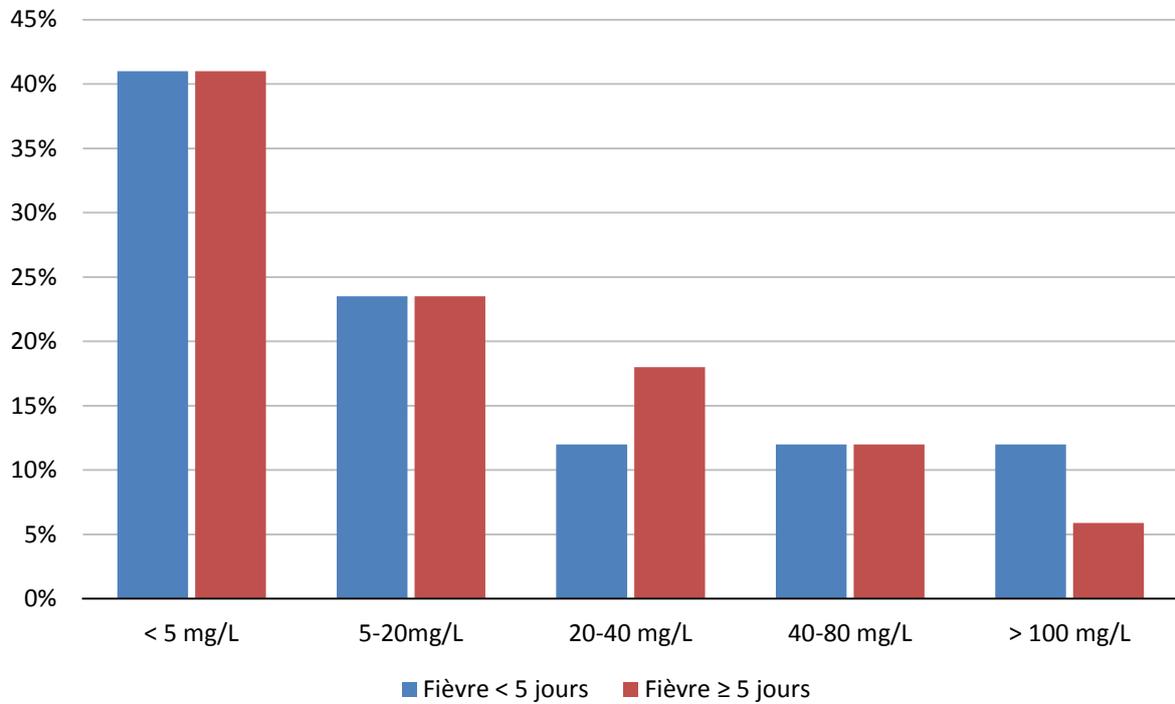
Tableau 3 : Test Wilcoxon : prescription d'antibiotiques et d'examens complémentaires selon la distance entre le cabinet et les urgences en Km

L'éloignement par rapport au premier service d'urgences n'était donc pas un facteur motivant la prescription d'une antibiothérapie, ni la réalisation d'examens complémentaires. La distance moyenne entre le cabinet et les urgences (en Km) était quasi-identique chez les enfants qui ont eu des antibiotiques (9 Km) et chez ceux qui n'en n'ont pas eu (8 Km). La moyenne de cette distance était même plus faible chez les enfants qui ont eu des examens complémentaires (6 Km) par rapport aux enfants qui n'ont pas eu d'examens (9 Km).

Les valeurs de la CRP et la fièvre

Concernant les valeurs des CRP, nous avons observé chez les enfants non-fébriles que la plupart des CRP étaient négatives (82% des CRP non-fébriles étaient < 5 mg/L) alors que chez les enfants fébriles, les valeurs des CRP étaient plus élevées. En effet, la moitié des CRP fébriles étaient < 5 mg/L et l'autre moitié répartie plus ou moins équitablement entre 5 et 80 mg/L et 3 CRP > 100 mg/L.

Dans notre étude, la moyenne de la durée de la fièvre est de 5 jours. Les valeurs des CRP (dont nous connaissions la durée de la fièvre) étaient quasi identiques si la durée de la fièvre durait moins de 5 jours ou plus de 5 jours (inclus).



Graphique 13 : Répartition des valeurs des CRP (mg/L) selon la durée de la fièvre (N = 34)

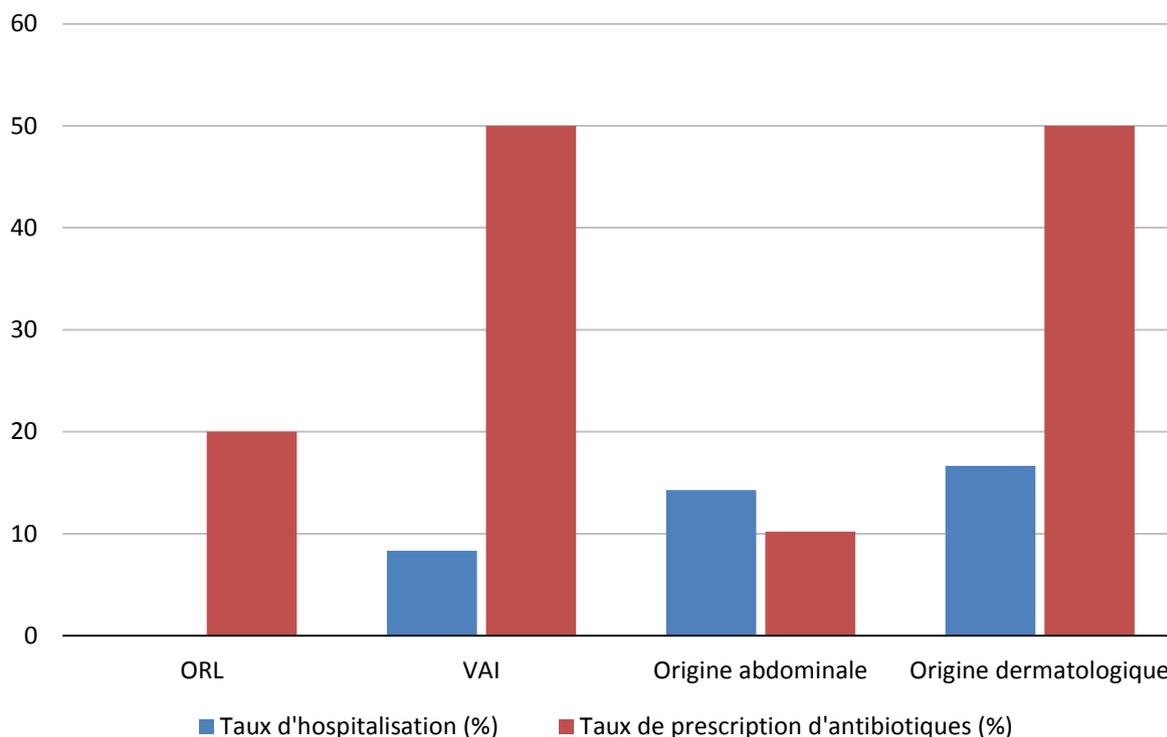
Petit aparté sur les appendicites

Pour les 22 cas d'appendicites suspectées : nous avons **11** enfants avec de la **fièvre** (1 donnée manquante) et 5 enfants ont été hospitalisés (2 avec une CRP < 5 mg/L, 1 CRP à 16,8 mg/L, une CRP à 40 mg/L et une CRP à 187,4mg/L).

Pour les valeurs de la CRP, nous avons observé :

- 16 CRP < 5 mg/L soit 87% de non-hospitalisation avec une valeur < 5 mg/L
- 2 entre 5 et 20 mg/L
- 2 entre 20 et 40 mg/L
- 2 étaient > 40 mg/L (40 mg/L et 187,4 mg/L).

Antibiotiques et hospitalisation / urgences selon le diagnostic



Graphique 14 : Taux (en %) d'hospitalisation / urgences et taux de prescription d'antibiotiques selon le diagnostic (N = 98)

Nous nous sommes basés sur les diagnostics suspectés pour lesquels les médecins ont prescrit la CRP. Les pathologies dermatologiques regroupaient toutes lésions dermatologiques pour lesquels les médecins ont prescrit une CRP afin de connaître l'origine de ces lésions notamment à la recherche d'une origine bactérienne. Les autres pathologies sont détaillées plus haut (graphique 4, 5 et 6).

Les taux de prescription d'antibiotiques étaient élevés pour les pathologies VAI et dermatologiques (50%), pathologies pour lesquels peu de CRP ont été prescrites. Par contre, les taux de prescription d'antibiotiques étaient les plus bas pour les pathologies pour lesquelles la CRP a été le plus prescrite : 20 % pour les infections ORL et moins de 10 % pour les pathologies abdominales. La CRP semble donc influencer sur la non-prescription des antibiotiques.

Dans notre étude, nous avons eu peu d'orientation vers les urgences ou vers une hospitalisation (9 cas). Un enfant a également été hospitalisé pour un purpura thrombopénique (hospitalisation non indiqué dans notre graphique 13). Les pathologies dermatologiques et abdominales étaient celles dont les taux d'hospitalisations étaient les plus importantes (proche de 15%). Mais au vu du nombre trop faible d'enfants hospitalisés, on ne peut tirer de conclusion.

V. DISCUSSION

LES RESULTATS PRINCIPAUX

La CRP comme test diagnostique

La CRP a été prescrite dans notre étude pour la plus grande majorité comme test diagnostique (dans 97% des cas) notamment pour différencier une infection virale d'une infection bactérienne. Elle a également été prescrite pour surveiller la réponse au traitement (2 CRP).

Nos résultats sont similaires à ceux de la littérature notamment comme dans l'étude de Pulliam et al. qui affirment que la CRP est un test précieux pour l'évaluation des jeunes enfants à risque de bactériémie occulte ou d'infection bactérienne sévère avec une meilleure valeur prédictive que les GB ou les PNN (26). Galetto-Lacour et al. considèrent que la CRP est un outil utile pour les médecins urgentistes et les généralistes et devrait être pris en compte dans le bilan initial des enfants atteints de fièvre sans source (86). Une méta-analyse récente de Hu et al. (septembre 2017) incluant 17 articles démontrent que la CRP et la PCT sont 2 outils d'évaluation importants pour diagnostiquer une infection bactérienne sévère. Leurs concentrations sont plus élevées dans le groupe « infection bactérienne » avec une SE pour la CRP de 69% et une SP de 75-80%. Dans cette méta-analyse, il peut exister un biais de sélection car les patients inclus sont choisis aux urgences (87).

Cependant, Isaacman et al. concluent qu'elle reste d'une utilité limitée en tant que test de dépistage. En effet, dans une étude prospective chez les enfants âgés de 3 à 36 mois avec 256 patients inclus aux urgences, ils suggèrent que de nombreux patients sans infection bactérienne occulte auront toujours une CRP élevée menant à un pourcentage élevé de faux positifs (88).

Les indications de la prescription de la CRP

Les indications les plus fréquentes de la prescription de la CRP en médecine de ville (objectif principal) dans notre étude :

Presque la moitié des CRP (43%) ont été réalisées devant une pathologie abdominale. La suspicion d'appendicite était l'étiologie qui a prédominé sa prescription (19% de la totalité des CRP).

Les médecins inclus dans notre analyse ont suivi les recommandations de la société française de médecine d'urgence de 2009. En effet, ils affirment qu'en pratique, en dehors des syndromes appendiculaires et des douleurs abdominales, la valeur ajoutée de la CRP n'est pas patente notamment en présence d'un patient fébrile dont la seule hyperthermie laisse déjà présager que le résultat du dosage sera anormal (89).

La CRP a également été prescrite devant une pathologie ORL (1/4) et devant une suspicion d'infection des VAI (10%) notamment pour une suspicion de pneumopathie.

Nos résultats suivent les recommandations de Radzikowski affirmant que les procédures de diagnostic doivent être axées sur les infections bactériennes graves telles que les infections respiratoires basses comme les pneumopathies, autres infections ORL comme la mastoïdite, la sinusite et l'ethmoïdite et les pyélonéphrites (90). Dans nos résultats, peu de CRP ont été prescrites pour diagnostiquer une IVU (7,8%) et aucune CRP n'a été réalisée pour rechercher une ethmoïdite. Cela peut s'expliquer par le fait que notre échantillon est de petite taille et que le diagnostic d'ethmoïdite est plutôt rare.

Nos résultats retrouvaient qu'une AEG a été un motif fréquent dans notre étude sans suspicion d'une étiologie particulière, 5% des CRP ont été prescrites devant une pathologie articulaire, 5% pour une pathologie dermatologique et 10% pour toutes autres pathologies.

Nos résultats sont cohérents avec l'analyse de Franc et al. sur la typologie des consultations des enfants en médecine générale en France. L'activité des MG auprès des enfants se concentre autour d'un nombre restreint de diagnostics qui concernent des pathologies a priori bénignes (la moitié de nos CRP sont < à 1,4 mg/L) et relèvent essentiellement d'affections des voies respiratoires. Les diagnostics associés aux affections des voies aériennes représentent plus de 60% des consultations (dont 19% pour des rhinopharyngites) pouvant expliquer en outre les 36% CRP prescrites devant toutes pathologies respiratoires confondues. Une consultation sur cinq en France concerne des troubles demandant un approfondissement pour poser un diagnostic définitif. Ces consultations regroupent les autres affections aiguës urgentes : douleurs abdominales et état fébrile et les diagnostics qui demandent à être confirmé (réorientation, examen complémentaire) pouvant expliquer que la moitié des CRP sont réalisées devant des pathologies abdominales.

Leur analyse montre que le diagnostic doit être confirmé dans 31% des consultations, résultat qui coïncide avec notre étude qui retrouvait une réévaluation de l'enfant dans 37% des cas (2).

La CRP et l'appendicite

Comme dit précédemment, nos résultats semblent révéler que la pathologie pour laquelle la CRP est le plus souvent prescrite en médecine générale concerne la pathologie abdominale (43 %) et notamment la suspicion d'appendicite (19 %).

Notre étude est cohérente avec une étude de 2019 qui relate que les cliniciens doivent penser à une appendicite devant des enfants atteints d'une GEA avec un taux élevé de GB et d'une CRP suggérant alors de réaliser un TDM. En effet, en raison des symptômes atypiques chez les enfants, le diagnostic est souvent retardé (91).

En effet, selon plusieurs études, la CRP représente un biomarqueur utile pour **diminuer la probabilité d'appendicite aiguë** comme dans la méta-analyse de Bundy et al. avec une CRP < 8-10 mg/L (réduction de la probabilité de moitié) (81). Selon une étude de 2016 multicentrique et une autre étude rétrospective, les valeurs normales des GB et de la CRP sont utiles pour exclure l'appendicite aiguë (VPN proche de 100%). D'après leurs analyses, ils auraient pu éviter chez 24% des patients, une

appendicectomie avec un appendice normal en prenant compte des résultats de la biologie recommandant donc l'absence d'appendicectomie lorsque les GB et la CRP sont normaux suivie d'une surveillance clinique. Si les symptômes persistent et que les GB et/ou la CRP augmente, on peut alors discuter d'une chirurgie (92,93). Selon une étude de 2015, si la CRP < 5 mg/L, les GB < 10 000/mm³ et les PNN < 75%, on peut l'exclure avec une SE de 100% et une VPN de 100% mais la faible SP (24,7%) et la faible VPP de 38,3% limite son utilité comme outil prédictif autonome de l'appendicite (51). Albu et al. parlent eux d'exclusion si le taux de CRP est < 25 mg prélevé 12h après l'apparition des symptômes (94).

D'autres articles ont révélé que la valeur de la CRP augmentée peut **suggérer une appendicite aiguë** selon des valeurs seuils différentes : soit une CRP > 25 mg/L dont le risque relatif est de 5,2 (92) soit une CRP > 17 mg/L (95). Plusieurs essais retrouvent une SE de la CRP de 40 à 87% et une SP de 53-82% mais Clyne et Olshaker affirment que les études font défauts. On retrouve une CRP élevée chez les patients avec des appendices normaux et une CRP normal chez les patients avec des appendices gangrénées (41).

La plupart des études affirment que la valeur de la **CRP augmente avec le stade** avancé de l'inflammation de l'appendice contrairement aux GB qui s'élèvent uniquement au début des symptômes (83). Ces résultats suggèrent selon une étude de 2016 que la détermination de la valeur de la CRP en préopératoire pourrait être utilisé pour sélectionner les patients qui bénéficieraient d'une antibioprofylaxie (92) ou encore que l'analyses de ces biomarqueurs (CRP et GB) à différents moments auraient une valeur diagnostic favorable selon Wu et al (technique peu coûteuse, objective et accessible sans risque de radiation ou de sédation) (96).

Une étude prospective de 2017 affirme que les GB, les PNN, la CRP et le Fibrinogène ont une bonne précision diagnostique pour distinguer l'appendicite compliquée des douleurs abdominales non spécifiques. La CRP permet la distinction d'une appendicite aiguë avec une appendicite compliquée (valeur seuil de 30 mg/L) sans pouvoir discriminer l'appendicite aiguë. En effet, ses valeurs en particulier dans les premiers stades de la maladie chevauchent les mêmes valeurs que celles retrouvées dans d'autres processus fréquents en pédiatrie (97).

Concernant les valeurs de la CRP, plusieurs études récentes de 2017 concluent que la CRP peut être une bonne aide pour **prédire une appendicite compliquée** tel qu'une perforation avec une CRP > 48 mg/L ou avec une CRP > 40 mg/L (58% de perforation) ou encore avec une CRP > 80 mg/L (40%) (98).

En conclusion, l'examen clinique et les tests de laboratoire ne permettent pas de distinguer de façon fiable les patients atteints d'une appendicite aiguë de ceux avec un appendice normal mais en parcourant la littérature, on peut affirmer que la CRP est un outil intéressant. Elle peut aider au diagnostic de l'appendicite compliquée lorsque celle-ci est prélevée à plus de 12h du début des symptômes mais reste insuffisante pour diagnostiquer une appendicite aiguë simple.

Dans notre étude, le taux de suspicion d'appendicite était élevé (22 cas) mais nous ne connaissons pas le vrai nombre d'appendicectomie total. Cependant nous savions qu'au moins 2 appendicites ont été confirmées avec une CRP à 187,4 mg/L et une CRP à 16,8 mg/L, toutes deux fébriles et prélevées à plus de 12 heures. Les valeurs étaient toutes les deux > 5 mg/L mais une des valeurs (16,8 mg/L) ne

coïncide pas avec l'étude d'Albu et al. et celles donnant des valeurs seuils > 17 mg/L pour confirmer une appendicite aiguë non compliquée. Cette observation confirme bien que la valeur de la CRP ne suffit pas pour diagnostiquer une appendicite aiguë simple.

Pour les 22 cas d'appendicites suspectées dans notre étude, 5 enfants ont été hospitalisés (dont 3 CRP > 16 mg/L) et 87% des non-hospitalisés avaient une valeur < 5 mg/L. La valeur de la CRP a contribué à exclure une appendicite aiguë et donc à éviter d'encombrer les urgences et de faire subir à l'enfant et sa famille un stress et peut-être des examens inutiles.

La CRP et les infections ORL

Dans notre étude, la CRP a été peu prescrite devant une angine (dans 5 % des cas) et devant une suspicion d'OMA.

Dans l'étude de Young, Gleeson et Cripps, la CRP est élevée devant une angine qu'elle soit bactérienne ou virale : 89% devant des angines à streptocoques, 88% devant une angine à adénovirus et 60% devant une mononucléose. Devant une OMA, la CRP est élevée dans 71% (37).

On peut probablement expliquer la faible prescription de la CRP pour une OMA car le diagnostic est avant tout clinique et pour les angines dont l'étiologie bactérienne est confirmée par le strepto test. La CRP a donc peu d'utilité en médecine de ville pour diagnostiquer ces pathologies d'où le petit pourcentage de prescription.

Dans notre étude, la CRP a été réalisée pour une angine devant une fièvre persistante depuis 15 jours (avec des périodes non-fébriles) chez un enfant de 2 ans et 2 mois retrouvant une CRP à 46 mg/L. Les antibiotiques ont été arrêtés suite aux résultats. Cette observation appuie l'étude de Young, Gleeson et Cripps sur le fait que la CRP soit élevée devant une origine virale ou bactérienne. A l'inverse, un enfant fébrile depuis 3 jours avec une CRP à 0,2 mg/L a reçu des antibiotiques après le résultat de la CRP.

La CRP a été utile pour affirmer la non-réponse au traitement chez un enfant de 5 ans fébrile depuis 5 jours malgré les antibiotiques avec une CRP à 148 mg/L. Ce résultat a permis de modifier l'amoxicilline pour de la josacine.

Pour la prescription d'OMA, la CRP a été réalisée devant un écoulement séro-sanglant de l'oreille gauche. Celle-ci augmentée à 29 mg/L a contribué à la prescription d'antibiotiques suite aux résultats de la CRP concordant avec les résultats de l'étude de Young.

Les autres prescriptions de la CRP ont été réalisées pour des OMA associées à une autre pathologie des VAI.

La CRP et les infections respiratoires basses

Dans notre étude, 10 % des CRP ont été prescrites devant une suspicion d'infection des VAI. C'est la 3ème étiologie la plus fréquente pour laquelle une CRP a été prélevée.

Nos résultats retrouvent une cohérence avec plusieurs études : la CRP peut être utilisée pour différencier une infection respiratoire basse bactérienne d'une infection virale.

Dans l'étude de Young, Gleeson et Cripps, la CRP a été retrouvée élevée chez 59% des enfants atteints d'une PNP bactérienne et 18% chez ceux atteints d'une PNP virale (37).

L'étude de Vugt et al. est intéressante. Pour prédire une PNP chez les enfants, on peut utiliser un score diagnostique simplifié basé sur les symptômes (absence d'écoulement du nez, la présence d'essoufflement, de crépitations ou une diminution du murmure vésiculaire à l'auscultation, une tachycardie et de la fièvre) associés à une CRP >30 mg/L. Le risque de PNP est de 0,7 % ou 3,8 % ou 18,2 % selon si on se situe dans le groupe à risque faible, intermédiaire et élevé respectivement (99).

De plus, d'autres comme Smith et al. affirment qu'elle joue un rôle dans le score clinique de la PNP. Un taux constamment élevé ou en hausse suggère l'échec du traitement antibiotique ou l'apparition d'une complication infectieuse (100).

Les prescriptions de la CRP dans le cadre de suspicion d'infection des VAI ont conduit dans 50% des cas à la mise en place d'une antibiothérapie, et dans 10 % des cas à une hospitalisation (sachant que les médecins suspectaient une PNP dans un cas sur deux), ce qui peut éventuellement suggérer une aide de la CRP dans la confirmation diagnostique pour les médecins de notre étude.

Cependant, dans notre étude, toutes nos PNP confirmées (3) chez les enfants fébriles depuis plus de 3 jours avaient des CRP < 10 mg/L (2 CRP à 6,1 mg/L et 1 CRP à 7 mg/L) contradictoires avec l'étude de Vugt et al. La CRP est-elle un bon test pour diagnostiquer des PNP chez les enfants ?

Par contre, devant la suspicion d'une bronchiolite chez un enfant qui présentait une fièvre persistante, la CRP à 4 mg/L a permis de ne pas prescrire d'antibiotiques ni avant, ni après le résultat de la CRP.

La CRP et les infections urinaires

Dans notre étude, la CRP a été peu prescrite devant des IVU (7,8%). Nous avons regroupé les cystites et les pyélonéphrites car les symptômes cliniques semblaient similaires : dysurie, signes fonctionnels urinaires fébriles associés ou non à des douleurs abdominales ou fièvre persistante (> 3 jours) sans point d'appel infectieux. En observant les questionnaires, on ne pouvait réellement différencier les cystites des pyélonéphrites selon les symptômes décrits.

Nos résultats ne coïncident pas avec ceux de la littérature. La pyélonéphrite reste une pathologie fréquente et redoutée en pédiatrie et la CRP, un outil utile pour aider au diagnostic d'une pyélonéphrite. Ceci peut s'expliquer par la petite taille de notre échantillon.

En effet, l'étude de la Cochrane de 2015 affirme qu'une faible valeur de la CRP < 20 mg/L semble être utile pour écarter la pyélonéphrite (diminution de la probabilité d'avoir une pyélonéphrite < 20 %), mais l'hétérogénéité inexplicée des données empêche de formuler des recommandations (SE = 94% et SP = 39%) (101).

Iacobelli et al. affirment qu'une CRP > 20 mg/L fait suspecter une atteinte inflammatoire du parenchyme rénal (78).

Xu et al concluent que la PCT et la CRP peuvent toutes deux être utilisées pour la différenciation des infections des voies urinaires supérieures et inférieures, mais la PCT a une SE et SP (90,47% et 88%) plus élevées dans la prédiction de la pyélonéphrite que la CRP (85,71% et 48%). La PCT a également été corrélée avec le degré d'atteinte rénale (102).

Yang et al. vont plus loin et affirment que la CRP peut-être un marqueur d'une hospitalisation prolongée et d'une récurrence d'une pyélonéphrite aiguë non compliquée, en complément des paramètres cliniques. La récurrence était significativement plus élevée chez les patients présentant une CRP > 40 mg/L que chez ceux présentant une CRP < 40 mg/L. Les patients dont la CRP maximale était > 150 mg/L à l'admission ont été hospitalisés plus longtemps et ont eu besoin d'antibiothérapies intraveineuses plus prolongées que les patients dont la CRP maximale était < 150 mg/L (30).

De plus, Jodal et Hanson démontrent que la réalisation répétée de la CRP peut être utilisées comme un outil pour la détection rapide de traitement inefficace (103).

Dans notre étude, la plupart des diagnostics suspectés pour une cystite ou une pyélonéphrite étaient associés à la suspicion d'autres pathologies : appendicite, adénolymphite mésentérique, PNP, ... La plupart des CRP étaient < 5 mg/L entraînant une non-prescription des antibiotiques, cohérent avec la Cochrane mais on ne peut conclure sur l'influence de la CRP pour distinguer une cystite d'une pyélonéphrite dans notre échantillon.

La CRP et les signes cliniques

Les signes cliniques qui ont conduit à la prescription de la CRP (objectif secondaire) :

Dans notre étude, les signes cliniques ont peu contribué à la prescription de la CRP. La recherche du diagnostic semblait être le motif principal.

Contrairement à ce que l'on pouvait penser initialement, la **fièvre** a contribué à sa prescription dans moins de la moitié des cas (43%). Lorsque celle-ci a incité sa prescription, la durée de la fièvre (avec une médiane de 4 jours) a été le motif le plus important (dans plus de ¾ des cas). Son intensité, elle, n'a incité la prescription que dans la moitié des cas.

Une thèse de 2017 portant sur « *la démarche diagnostique face à une fièvre aiguë isolée de l'enfant de 3 à 36 mois en médecine générale* » trouve un pourcentage similaire concernant l'association d'examen complémentaires (dont la prise de sang) et la durée de la fièvre: 48% des médecins ont prescrit des examens complémentaires lorsque la fièvre durait entre 72h et 5 jours. De plus, 85% des

cas avaient une fièvre > 39°C, résultats non-similaire à notre étude : 50% des cas avaient une fièvre > 39°C (104).

Concernant les valeurs des CRP, nous avons observé que 82% des CRP non-fébriles étaient < 5 mg/L alors que chez les enfants fébriles, les valeurs des CRP étaient plus élevées. La société française de médecine d'urgence de 2009 rejoint notre constatation : la seule hyperthermie laisse présager que le résultat du dosage ne sera pas normal (89).

Cependant dans notre étude, les valeurs des CRP étaient quasi identiques si la durée de la fièvre durait moins de 5 jours ou plus de 5 jours. Nos résultats sont contradictoires avec une étude multicentrique affirmant que l'augmentation de la CRP est associée à une augmentation de la durée de la fièvre (105).

Mais nos résultats auraient tendance à correspondre à ceux de Nijman et al. affirmant que la durée de la fièvre n'a pas amélioré la valeur prédictive de la CRP pour détecter une infection bactérienne sévère (106). Segal et al, concluent que la durée de la fièvre influence la capacité de la CRP à diminuer la probabilité des infections bactériennes. Par exemple, un taux de CRP de 20 mg/L obtenu à moins de 24 h de fièvre correspond à une probabilité post-test d'infection bactérienne de 10%, alors que la même valeur obtenue à plus de 24 h de fièvre réduit le risque à 2%. En effet, on peut se demander si le fait d'avoir des valeurs de CRP identiques malgré l'augmentation de la durée de la fièvre permet de s'orienter vers des pathologies virales ? La CRP continuerait-elle à augmenter si l'étiologie était bactérienne ?

Les cliniciens doivent appliquer des valeurs seuils de CRP différentes selon qu'ils tentent d'exclure ou d'affirmer une infection bactérienne, et doivent également tenir compte de la durée de la fièvre au moment du test de la CRP (107).

La plupart des CRP réalisées chez les enfants non fébriles ont été prescrites devant des douleurs abdominales plus ou moins persistantes (43% des CRP des enfants non-fébriles). Beaucoup de médecins ont précisé qu'ils voulaient éliminer une pathologie infectieuse ou une urgence chirurgicale. Nos résultats rejoignent les conclusions d'une méta-analyse affirmant que les résultats sur la fièvre en tant que variable discriminante pour éliminer l'appendicite étaient mitigés. Une seule étude a révélé que la fièvre augmentait la probabilité d'avoir une appendicite de 3 fois et l'absence de fièvre diminuait la probabilité de deux tiers. Cependant la fièvre ne s'est pas révélée être aussi utile dans les autres études pour diagnostiquer une appendicite (108). Nos résultats coïncident également avec les recommandations de la société française d'urgence de 2009 affirmant que le dosage de la CRP doit être réalisée uniquement devant des syndromes appendiculaires et des douleurs abdominales (89).

Le deuxième motif majeur des prescriptions de la CRP chez les enfants non-fébriles concerne une asthénie ou une altération de l'état général. Les autres pathologies sont multiples et variables et concernent notamment les pathologies dermatologiques, articulaires, les malaises, et les adénopathies...

La CRP et son influence sur la prise en charge thérapeutique des enfants

Plus de la moitié des médecins considèrent que la valeur de la CRP peut influencer la prise en charge thérapeutique tel que la prescription des antibiotiques (62%) et/ou une hospitalisation ou orientation vers les urgences (52%). Les médecins précisent bien que l'état clinique du patient prime dans la prise de décision. Au final, dans notre étude, on a trouvé qu'il existait une différence statistiquement significative concernant les valeurs de la CRP entre la prescription des antibiotiques et la non-prescription ainsi qu'entre la prescription d'examen complémentaires (suite aux résultats de la CRP) et la non-prescription contrairement à l'orientation ou non vers une hospitalisation / urgences probablement du fait de la petite taille de notre échantillon. La valeur de la CRP a donc joué un **rôle majeur** dans les suites de la prise en charge thérapeutique. Cependant, dans l'étude de Lindström et al, sur 340 consultations pour des pathologies respiratoires, les tests de la CRP ont été jugés utiles dans 38,2% (109) alors que dans notre étude, la moyenne du nombre de prescription de CRP par médecin sur plus d'un an est de 24 (nombre de consultations pédiatriques totale inconnu), révélant une faible volonté de prescrire une CRP chez les enfants.

Nos résultats sont similaires à ceux de Litao et al. affirmant que la CRP utilisée correctement, peut être complémentaire à une bonne anamnèse et à un bon examen physique dans le diagnostic et le suivi des maladies inflammatoires. Toutefois, elle ne doit pas être utilisée seule pour diagnostiquer une maladie infectieuse ou inflammatoire par manque de SP et de SE (29).

A l'inverse de nos résultats, Rebnord et al. montrent que le dépistage en pré-consultation de la CRP chez les enfants avec de la fièvre et/ou des symptômes respiratoires n'affectent pas de façon significative la prescription d'antibiotiques ou une hospitalisation (110). De même, Aguiar et al. indiquent que la CRP comme facteur discriminatoire d'une hospitalisation ou d'un traitement à domicile n'a pas fait l'objet d'une étude satisfaisante (111).

La CRP et les antibiotiques

La valeur de la CRP et l'absence d'antibiothérapie

Dans notre étude, la faible valeur de la CRP a probablement participé à l'absence d'antibiothérapie dans 80% des cas et à diminuer la prescription d'examen complémentaires.

André et al. parviennent aux mêmes résultats : l'utilisation de la CRP a réduit (de manière significative) la prescription d'antibiotiques chez les patients ayant reçu un diagnostic viral et présentant des symptômes persistants (112). De plus, un essai clinique randomisé conforte nos résultats. Cet essai montre que l'analyse de la CRP chez les patients présentant une toux aiguë ou une infection respiratoire peut réduire significativement la prescription d'antibiotiques (38% au lieu de 59%) et l'aiguillage pour la réalisation d'une RP (55% au lieu de 76%) sans compromettre la guérison (71). Dans notre étude, il est vrai que le taux de prescription d'antibiotiques s'est révélé être élevé (50%) devant la suspicion d'une VAI mais nous n'avons pas la possibilité de comparer avec les enfants sans dosage de CRP du fait du design de notre étude.

Dans notre étude, plus des ¾ des CRP étaient inférieures à 20 mg/L pouvant expliquer le fort taux de non-prescription des antibiotiques. Le taux de prescription des antibiotiques était faible (< 8%) lorsque la CRP était < 5 mg/L et commençait à augmenter lorsque la CRP était > 5 mg/L (avec un taux proche de 20%). Dans le graphique 12, dans le groupe d'enfants n'ayant jamais reçu d'antibiotiques, la moyenne des valeurs des CRP se trouvait en-dessous de 10 mg/L (intervalle de confiance à 95% inférieure à 20 mg/L) et pour le groupe où les antibiotiques ont été arrêtés, elle se trouvait en-dessous de 20 mg/L.

Nous savons que plus la SE et la SP sont élevées, plus le test est performant et qu'un test diagnostic est « parfait » lorsque sa VPP ou sa VPN est très élevées (concept important pour la clinique) permettant d'affirmer ou d'infirmer un diagnostic (ici une infection bactérienne évolutive). Selon notre étude, le seuil de CRP à 5 mg/L (norme du laboratoire) n'était pas assez sensible, ni assez spécifique pour prédire la prescription d'antibiotiques mais elle regroupait à la fois une SE et une SP les plus élevées. Le **seuil de 20 mg/L** est intéressant car très spécifique (92%) avec une très bonne VPN de 91% (à peine plus basse qu'avec le seuil de 5 mg/L).

On peut donc dire qu'il n'existe pas de valeur idéale pour l'absence d'antibiothérapie mais que sa faible valeur < **20 mg/L** a très probablement influencé la non-prescription d'antibiotique. Nos résultats sont comparables à ceux de la littérature. La méta-analyse (17 articles) de Hu et al. concluant sur l'utilité de la CRP pour diagnostiquer une infection bactérienne avec des **valeurs différentes** (8, 10 et 20 mg/L) conforte nos résultats sur la disparité des valeurs seuils tout en restant inférieures à 20 mg/L (87).

Pulliam et al. affirment qu'un taux de CRP de 5 mg/L élimine une infection bactérienne sévère (rapport de vraisemblance de 0,087) (26) mais la plupart des études concluent, comme notre analyse, que le seuil de 20 mg/L est un seuil intéressant. Nijman et al. (24), Segal et al. (avec une CRP prescrite à plus de 24h) (107) et les archives des maladies infantiles de Finlande (chez les enfants fébriles de plus de 12 heures sans foyer identifiable) confortent nos résultats (50). De plus, Peltola et Jaakkola mettent l'accent sur le fait que la valeur négative de la CRP est plus informative, conclusion similaire à nos résultats (pas de seuil identifié pour l'introduction d'une antibiothérapie). En effet, si 2 CRP réalisées à plus de 12h du début des symptômes et à quelques heures d'intervalle sont négatives, une infection bactérienne sévère est peu probable quel que soit l'état immunologique du patient (44), conclusion similaire à l'étude de Van Den Bruel (33). A travers la littérature et nos résultats, on peut donc utiliser ce seuil comme seuil cible pour ne pas prescrire une antibiothérapie toutefois **avec prudence**. En effet, l'étude de Kool et al. affirme que ce seuil n'a pas changé la probabilité de ne pas avoir une infection bactérienne sévère (113) et d'autres auteurs comme Clyne et Olshaker pensent que la CRP n'a aucun rôle à jouer dans le diagnostic des entités cliniques et que normale, elle ne devrait jamais retarder la couverture d'antibiotique (article non récent) (41).

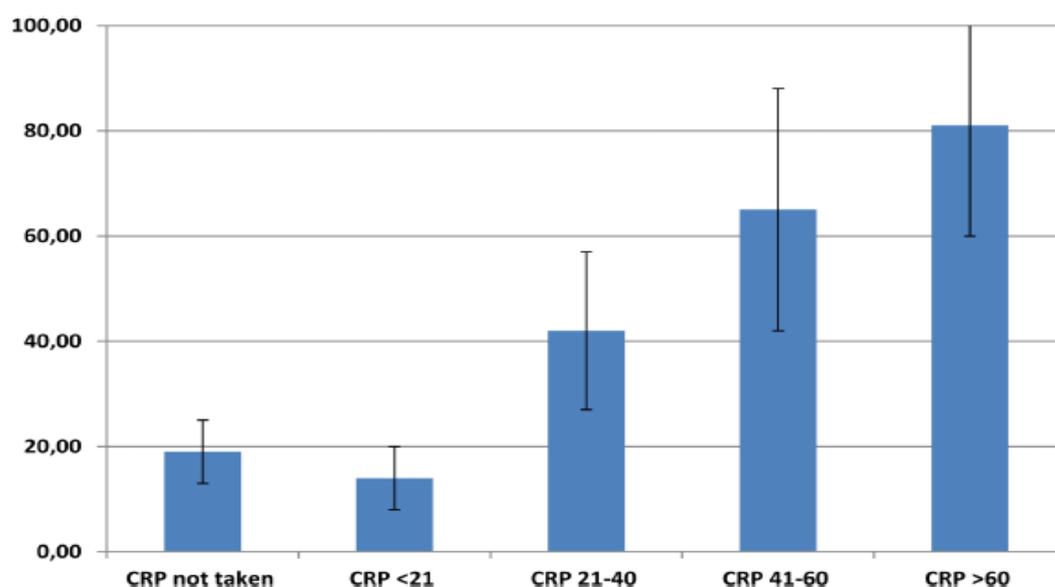
Nijman et al, eux, vont plus loin en concluant qu'avec des signes d'alarme « orange » et/ou une valeur de CRP entre 20-80 mg/L, on peut réaliser une observation sans traitement en attendant que le diagnostic ait été posé (24). Lindvig et al. affirment qu'on peut éliminer une infection bactérienne sévère avec une température normale, une CRP < 100 mg/L et en l'absence de critères du syndrome de réponse inflammatoire systémique (114). Ces valeurs seuils, plus élevées ne coïncident pas avec nos résultats puisque le taux de prescription d'antibiotiques a commencé à augmenter à partir de 20 mg/L pour atteindre 50% avec une CRP entre 20 et 40 mg/L.

La valeur de la CRP et la prescription des antibiotiques

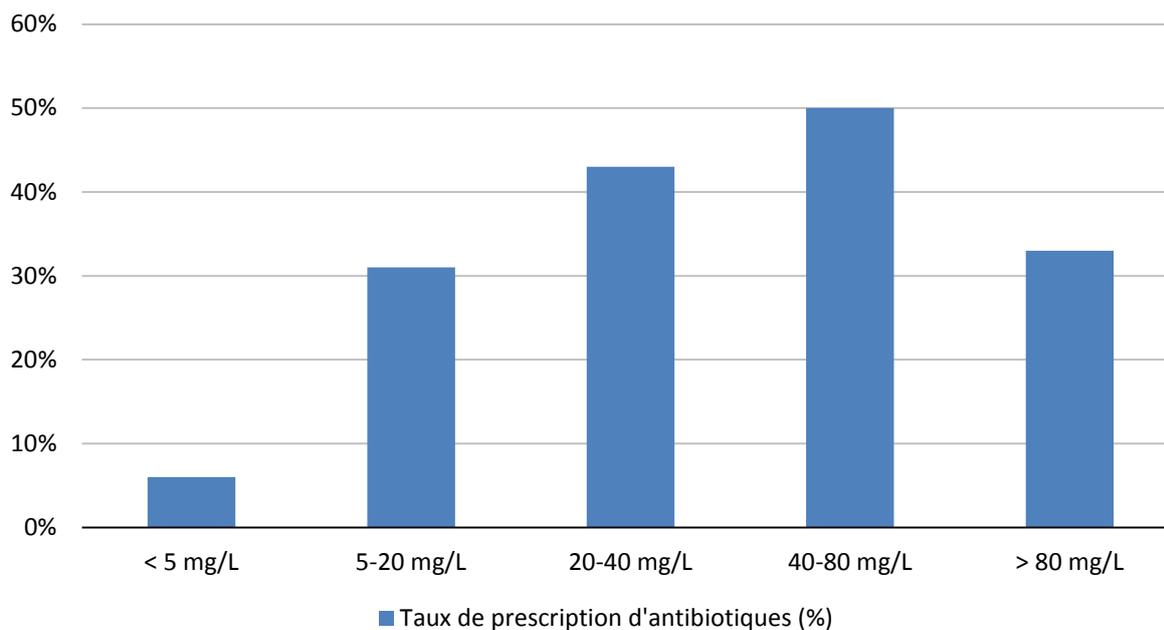
De manière générale, la moitié des médecins pensaient que la CRP pouvait influencer la prescription d'antibiotiques avec une valeur médiane de 45 mg/L. Mais suite à notre analyse, dans le groupe des enfants ayant reçu des antibiotiques (suite au résultat de la CRP), la médiane de la valeur de la CRP était de 7,20 mg/L (valeur bien plus basse que celle pensée par les médecins au départ).

Le taux de prescription des antibiotiques a commencé à augmenter à partir de 5 mg/L (20%) pour atteindre un taux de 50% lorsque la CRP était > 20 mg/L. Dans le graphique 12, dans le groupe où les antibiotiques ont été maintenus, la moyenne des valeurs de CRP se trouvait proche de 40 mg/L confirmant le bon sens clinique des médecins. Dans le groupe où les antibiotiques ont été introduits, la moyenne se trouvait proche de 15 mg/L supposant que la clinique reste importante et qu'il pourrait s'agir d'infections moins graves où la prescription d'antibiotiques pourrait être différée. Il n'y a pas eu de différence statistiquement significative entre les moyennes des valeurs de CRP chez les enfants qui n'ont jamais eu d'antibiotiques et ceux pour qui les antibiotiques ont été maintenus par probable manque de puissance (petite taille de l'échantillon et peu d'enfants ont reçu des antibiotiques dans notre étude).

Nos résultats se dirigent au mieux vers une valeur seuil de 20 mg/L comme Netgen qui incite à proposer ce seuil comme examen systématique de dépistage d'une infection bactérienne sévère chez un enfant fébrile de moins de 2 ans sans foyer clinique (différence significative entre les valeurs de la CRP pour les infections bactériennes sévères et les autres états fébriles) (115). De même, Rebnord et al, retrouvant des résultats similaires à notre étude, affirment que ce seuil est significativement associée à la prescription d'antibiotiques chez les enfants présentant des symptômes respiratoires (ORL et VAI) et/ou de la fièvre dans un service hospitalier (69).



Graphique 15 : Taux de prescription des antibiotiques (%) selon les valeurs de la CRP en mg/L selon les résultats de l'étude de Rebnord et al.



Graphique 16 : Taux (en %) de prescription d'antibiotiques selon les valeurs de la CRP chez les enfants fébriles et avec suspicion de pathologies ORL et des VAI dans notre étude (N = 62 ; 1 donnée manquante)

Putto et al, eux affirment que la CRP entre 20 et 40 mg/L ne permet pas de différencier une infection bactérienne d'une infection virale mais une CRP > 40 mg/L le permet (50), de même pour la méta-analyse de Van den Bruel (SP élevée mais SE basse) (33).

D'autres études concluent pour des valeurs seuils plus élevées qui ne coïncident pas avec nos résultats comme Nijman et al. qui recommandent une valeur seuil de CRP > 80 mg/L (24) ainsi que celle de Kool et al. Le rapport de vraisemblance positif de 2,1 reste cependant trop faible ne permettant pas de l'utiliser (113). D'autres encore affirment qu'une valeur de CRP > 100 mg/L est plus fréquemment associée à une infection bactérienne sévère tout en sachant que beaucoup d'entre elles sont < 100 mg/L (37), conclusion similaire pour Aguiar et al. (SE de 80 à 85%) en insistant sur le fait que des infections virales peuvent également entraîner des élévations identiques (32).

Selon nos résultats et la littérature, on ne peut identifier une valeur cible pour la CRP pour prédire la prescription d'une antibiothérapie : les résultats sont trop disparates avec des capacités trop faibles.

La valeur de la CRP présente donc un fort intérêt pour l'abstention d'une antibiothérapie avec un **seuil de 20 mg/L** si l'état clinique du patient le permet mais son utilité est à discuter pour la mise en place d'une antibiothérapie.

La CRP et l'orientation vers une hospitalisation / urgences

La valeur de la CRP et une orientation vers une hospitalisation ou vers les urgences :

De manière générale, la moitié des médecins pensaient que la CRP pouvait influencer l'orientation vers les urgences ou vers une hospitalisation avec une valeur médiane de 100 mg/L tout en spécifiant que l'état clinique de l'enfant prime sur les résultats biologiques.

Nos résultats doivent être interprétés avec une grande prudence car le taux d'hospitalisation était très faible dans notre étude (9 cas soit 8 %). Dans le groupe des enfants hospitalisés, la médiane des valeurs de CRP étaient de 6,10 mg/L et dans le groupe des enfants non-hospitalisés, la médiane des valeurs de CRP était de 1,20 mg/L. Le taux d'hospitalisation a commencé à augmenter à partir d'une valeur de CRP au-dessus de 5 mg/L avec une nette augmentation du taux à partir de 40 mg/L. Le seuil de 20 mg/L était spécifique pour prédire une hospitalisation ou une orientation vers les urgences mais sa SE était bien trop basse.

Devant la trop faible prévalence d'hospitalisation ou d'orientation vers les urgences, nos résultats ne peuvent conclure à une valeur cible. La littérature est pauvre sur ce sujet chez les enfants.

Une étude multicentrique de 2015 montre que la CRP, mesurée lors de l'admission à l'hôpital, peut se révéler utile pour prévoir une hospitalisation chez les enfants atteints d'une PNP. Les auteurs parlent d'envisager d'inclure la CRP dans les scores de gravité de la PNP chez les enfants. Cependant cette étude concerne les enfants hospitalisés donc plus gravement malades, non comparable à notre étude qui concerne des enfants vus en médecine ambulatoire pour des pathologies multiples (105).

Remarque

La CRP a été majoritairement prescrite devant des pathologies abdominales alors que ces pathologies représentaient un des taux le plus faible d'hospitalisation et le taux le plus faible en termes de prescription d'antibiotiques. La CRP semblerait donc influencer sur la non orientation vers une hospitalisation ou vers les urgences et sur l'abstention d'une antibiothérapie en jouant un rôle de réassurance et d'exclusion d'une maladie grave.

La CRP et le suivi de la réponse au traitement

Dans notre étude, 2 CRP ont été réalisées pour le suivi de la réponse au traitement : une devant une angine fébrile malgré l'amoxicilline et une autre suite à une hospitalisation. Ce résultat coïncide avec ceux de la littérature notamment comme Smith et al qui démontrent qu'un taux de CRP constamment élevé ou en hausse suggère l'échec du traitement antibiotique ou l'apparition d'une complication infectieuse (100).

La CRP et les autres examens complémentaires

Suite aux résultats de la CRP, on a décompté une réévaluation de l'enfant dans 37 % des cas et une prescription d'examens complémentaires (biologiques et imagerie) dans 13% des cas avec une médiane de la valeur de la CRP de 15,20 mg/L plus élevée (significativement) que celle des enfants n'ayant pas reçu de prescription pour des examens complémentaires (1,20 mg/L).

Le taux de prescription d'examens complémentaires a commencé à augmenter à partir d'une valeur de CRP au-dessus de 5 mg/L avec une nette augmentation du taux à partir d'une CRP > 40 mg/L.

La valeur seuil de 20 mg/L pour la CRP était spécifique (90%) pour prédire la prescription d'examens complémentaires avec une très bonne VPN (91%), de même pour la valeur seuil de 40 mg/L (SP = 95% et VPN = 89%). La VPP est identiques pour ces 2 seuils mais la SE est plus élevée pour le seuil de 20 mg/L (40%) que pour le seuil de 40 mg/L (20%). La **valeur seuil de 20 mg/L** est donc un seuil intéressant : si la CRP est < 20 mg/L, on peut discuter de la non-prescription des examens complémentaires selon l'état clinique du patient et de ces symptômes.

La CRP a été interprétée avec le reste du bilan biologique dans 1/3 des cas notamment avec la NFS (29%) et l'ECBU (5%) et avec l'imagerie dans ¼ des cas notamment avec l'échographie abdominale.

Dans la littérature, Manzano et al. démontrent que la CRP, PCT, les GB et les PNN ont des propriétés diagnostiques presque similaires. Ils sont même supérieurs à l'évaluation clinique pour prédire une infection bactérienne sévère chez les enfants âgés de 1 mois à 3 ans (116) d'où l'intérêt des médecins de notre étude d'interpréter la CRP avec la NFS dans plus d'un cas sur quatre. De même, Bleeker et al. concluent que les prédicteurs indépendants pour estimer la probabilité d'une infection bactérienne grave chez les enfants atteints de fièvre sans source sont la numération des GB, la CRP et la leucocyturie (117). La leucocyturie a été très peu interprétée par les médecins de notre étude. Ceci peut s'expliquer par le très faible pourcentage de suspicion d'IVU au cours de notre étude.

La CRP et les parents

Dans notre étude, la prescription de la CRP a été prescrite en partie suite à l'insistance des parents dans 11 % des cas et suite à l'inquiétude des parents dans 36% des cas. L'instinct du clinicien joue pour sa prescription dans plus de la moitié des cas.

Dans la thèse de 2017, sur « la démarche diagnostique face à une fièvre aiguë isolée de l'enfant de 3 à 36 mois en médecine générale », plus de la moitié des médecins ont déjà prescrit des examens complémentaires uniquement devant l'insistance des parents (104). Notre étude n'a pas porté sur la totalité des CRP prescrites par les médecins mais uniquement sur 3 CRP dans un délai d'environ un an (et non depuis le début de la carrière des médecins comme l'analyse de la thèse de 2017). Les résultats ne sont pas comparables mais l'avis des parents peut jouer un rôle dans la prise en charge thérapeutique des enfants.

En effet, nos résultats correspondent à la conclusion d'une étude réalisée en soins primaire. Celle-ci affirme que les préoccupations des parents (rapport de vraisemblance positif de 14-40) et l'instinct

du clinicien (rapport de vraisemblance positif 23-50) ont été identifiés comme des signaux d'alarmes importants (15). L'étude de Rebnord et al. montre également que les parents jugeant de la gravité de la maladie et de l'état de santé de l'enfant sont les principaux prédicteurs d'une antibiothérapie et d'une hospitalisation (110).

COMPARAISON AVEC LES DONNEES DE LA LITTERATURE

Population étudiée

Sur le plan démographique, notre cohorte est semblable aux données démographiques françaises des médecins généralistes de 2007 et en terme d'activité médicale (2).

Dans notre étude, on a observé que 67 % de nos médecins sont des hommes et 33% des femmes soit un sex-ratio de 2/1, soit plus féminin que la population médicale française de 2007 (3 hommes pour 1 femme sur l'ensemble du territoire).

La médiane d'âge de nos médecins était de 54 ans, soit des médecins aussi âgés que les médecins (en activité) au 1^{er} janvier 2018 : un médecin sur deux a plus de 55 ans et 30% des médecins ont plus de 60 ans (118) démontrant au passage que nos médecins français sont de plus en plus en âgés.

Dans notre étude, nos médecins généralistes ont une activité pédiatrique plus importante que les médecins généralistes en France métropolitaine. En effet, la médiane d'activité de pédiatrie est de 26%. Cependant, ces chiffres sont basés uniquement sur 26 médecins de notre étude (16 non-réponse). En France, les consultations pédiatriques concernent 13 % des consultations en moyenne.

En France métropolitaine, les médecins femmes et les plus jeunes dispensent une part plus importante de leur activité à la prise en charge des enfants (61% contre 41%). Les médecins femmes sont 30% à réaliser plus d'une consultation sur 5 avec un enfant contre 14% des médecins hommes.

Dans notre étude, nous avons inclus uniquement 2 pédiatres devant l'existence unique de 2 pédiatres libéraux à Libourne et dans ses périphéries. En France métropolitaine, la moitié des médecins généralistes exerçant dans des agglomérations de moins de 50 000 habitants consacrent plus de 10% de leurs activités aux enfants contrairement à 40% des médecins généralistes dans les communes plus peuplées (moins de pédiatres dans les zones rurales). Ceci peut expliquer la part plus importante de pédiatrie chez les médecins généralistes dans notre étude par rapport aux médecins français du fait de l'existence de seulement 2 pédiatres.

En termes d'activité médicale, on a calculé que le taux de prescription d'antibiotiques dans notre étude s'élevait à 15 % comparable à celui de la population française de 2007 qui était de 14% (2).

Selon Mousquès et al. qui ont analysé les données d'activité de 2001 d'un panel de généralistes français informatisés et selon une enquête complémentaire auprès de ces médecins, 51% des rhinopharyngites aboutissent à la prescription d'un antibiotique (63). Ces résultats sont similaires à

ceux retrouvés dans l'étude de Nyquist et al. : 44% d'antibiotiques pour une rhinopharyngite, 46% devant des infections des voies respiratoires supérieures et 75% devant des bronchites (57). Selon une étude de 2001 réalisée aux Etats-Unis, 30% d'antibiotiques sont prescrits devant une infection des voies respiratoires supérieures (56). Nos résultats sont inférieurs à ceux retrouvés en France ou aux Etats-Unis : le taux de prescription d'antibiotiques devant une pathologie ORL (des voies aériennes supérieures) est plus basse (20%) ainsi que celui des pathologies des VAI dont les bronchites (50%). La valeur de la CRP a probablement contribué à diminuer la prescription d'antibiotiques même si les taux restent encore élevés.

LA CRP EN MICROMETHODE

La CRP en microméthode permet de mesurer la CRP d'un patient au cabinet en moins de 5 minutes par un dosage immunochimique en phase solide. L'appareil utilisé est compact mais difficilement transportable (32 x 17 x 17 cm pour un poids de 5 Kg). En pratique, la collecte de sang se fait à l'aide d'une lancette similaire à celles utilisées pour les glucomètres. On prélève le sang dans un tube fin par capillarité. On place le tube dans la cartouche qu'on charge dans l'appareil. La mesure de la CRP est lancée automatiquement. Cette méthode est beaucoup moins agressive pour l'enfant. La qualité de l'analyse est similaire à celle obtenue dans un laboratoire classique avec une mesure de haute sensibilité (119). Selon les accords commerciaux définis avec les laboratoires fournisseurs, les prix des appareils varient de 1000 à 6000 euros (TTC) et les prix des tests de 4 à 8 euros l'unité (TTC) (120).

A l'heure actuelle, il n'y a pas de recommandations concernant les indications de la CRP « microméthode » en médecine générale. On peut suggérer qu'elle doit être utilisée lorsque le diagnostic est difficile, lorsqu'une évaluation rapide de la gravité de la situation est nécessaire...

Une étude française de faisabilité a répertorié les motifs les plus fréquents de consultations où la CRP en microméthode a été réalisée. La toux occupe la première position (22%) suivie de la fièvre (11%) puis les causes respiratoires et ORL. Ce dispositif n'est pas encore sur le marché mais à l'essai chez certains médecins généralistes. Il est cependant déjà utilisé, à petite échelle dans certains hôpitaux en France et en Angleterre.

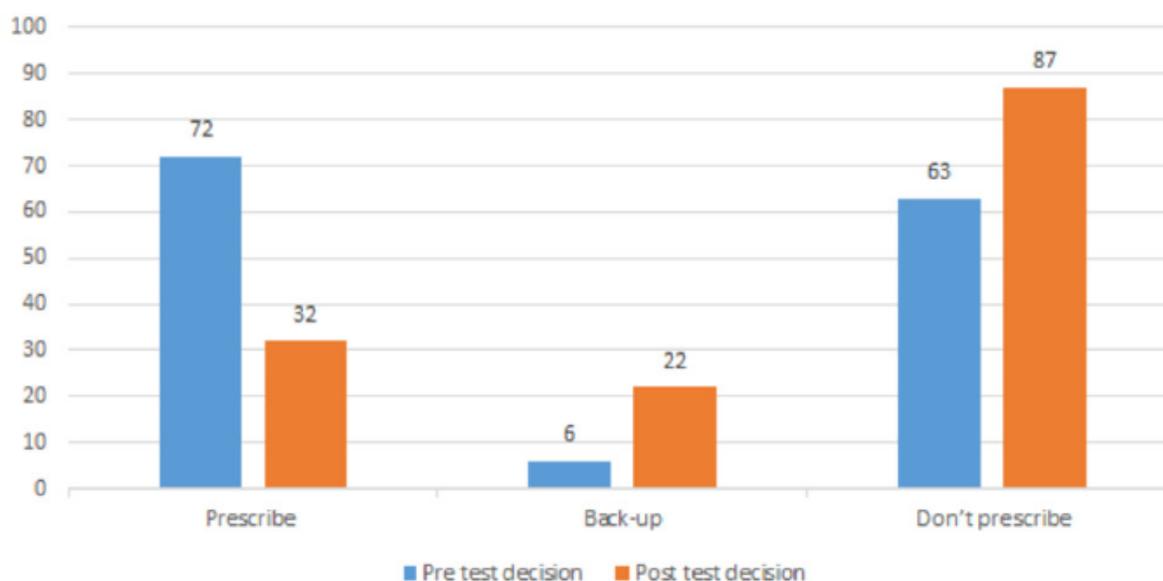
La question de l'utilisation de la CRP en « microméthode » pour justifier ou infirmer une antibiothérapie se pose. Le médecin peut alors justifier sa prise en charge thérapeutique en montrant aux parents un résultat objectif. Mais cela peut se révéler être une arme à double tranchant : il faut expliquer aux patients la signification du dosage avec la certitude que le dosage correspond à notre diagnostic, et d'éviter la surconsommation chez les patients qui exigeraient une CRP à chaque fois qu'ils sont malades (119).

Il est intéressant de relever que de nombreuses études récentes ont abouti à la même conclusion qui peut s'avérer très utiles pour la pratique en médecine de ville : l'utilisation de la CRP en microméthode diminue la prescription d'antibiotiques et des examens complémentaires.

Plusieurs études se sont penchées sur la CRP microméthode devant des pathologies respiratoires aiguës chez les enfants et/ou les adultes en soins primaires. En effet, une étude de la Cochrane de

2014 affirme qu'elle peut guider la prescription d'antibiotiques afin de réduire leur utilisation, bien que le degré de réduction reste incertain. Cette technique doit être utilisée en complément de l'examen clinique. Cette réduction n'a eu aucune incidence sur l'état de santé déclaré par les patients, y compris la guérison et la durée de la maladie comme le suggèrent Peters et al. (121). On a cependant observé une augmentation possible du nombre d'hospitalisations qui peut poser question. Une estimation plus précise des effets est nécessaire pour évaluer les coûts de l'intervention et comparer l'utilisation de la CRP en micro-méthode à d'autres stratégies d'économie d'antibiotiques (67). L'apprentissage de l'utilisation de la CRP est courte (moins de 30 minutes) et son utilisation n'allonge pas la durée de la consultation (122).

L'étude récente de Ward réalisée au Royaume-Unis a constaté un net changement de cap pour les patients (atteints de pathologies respiratoires aiguës) après le résultat de la CRP microméthode. Les résultats indiquaient soit une augmentation de la non-prescription d'antibiotiques, soit une augmentation de la prescription d'ordonnances d'antibiotiques de secours (c'est-à-dire différés). La plupart des décisions en matière de prescription semblaient appropriées, selon les lignes directrices du guide NICE Pneumonie chez l'adulte (annexe 2). Dans le cadre de cette étude, les essais ont été strictement contrôlés en fonction d'un critère bien défini et pour une seule pathologie. Il faudra peut-être se pencher davantage sur la question du rapport coût-efficacité si le dépistage est étendu à d'autres maladies infectieuses (123).



Graphique 17 : Comparaison de la prescription d'antibiotiques avant et après la CRP en micro-méthode dans l'étude de Ward

Plusieurs études récentes concernant enfants et/ou adultes sans cibler une pathologie particulière en soins primaires retrouvent des résultats identiques : la CRP en microméthode a entraîné une réduction de la prescription d'antibiotiques. Joshi et al. le démontrent chez les adultes (27) tout comme l'étude de Lemiengre et al. qui cible uniquement les enfants (prescription d'antibiotiques découragés même lorsque les recommandations orientent d'agir différemment) (124). Et une étude

toute récente de 2019 affirme qu'avec un seuil de 40 mg/L chez les patients fébriles, enfants et adultes, la CRP a induit une réduction modeste mais significative de la prescription d'antibiotiques (125).

Cohen et al montrent que le coût moyen des examens complémentaires était 2,6 fois plus important avec une CRP réalisée au laboratoire en France qu'avec l'utilisation de la mesure microméthode. La durée de prise en charge des enfants aux urgences était 2 fois plus courte (126).

Mais cette CRP doit être probablement limitée aux enfants à risque élevé évitant les renvois inutiles à l'hôpital comme le suggère une étude de 2016 réalisée en Belgique (28).

Notre étude a retrouvé un faible pourcentage de prescription de CRP devant une suspicion d'infection des VAI mais un taux de prescription d'antibiotiques élevé pour cette pathologie. Si le dosage de CRP microméthode était généralisé aux cabinets de médecine générale, on peut penser que les prescriptions d'antibiothérapie pourraient peut-être diminuer pour cette pathologie.

La CRP en micro-méthode au premier abord paraît être une avancée mais les études manquent pour savoir si son intérêt est aussi important dans les pathologies hors infection respiratoire aiguë. Des études à grande échelle restent nécessaires afin de réaliser des recommandations et se positionner sur son intérêt dans la pratique de la médecine de ville.

PROPOSITIONS POUR LA PRISE EN CHARGE : QUE RETENIR POUR LA PRATIQUE ?

La CRP représente un outil complémentaire à l'anamnèse et l'examen clinique d'aide au diagnostic et pour le suivi de la réponse au traitement. Elle fait partie des recommandations de NICE pour le diagnostic d'une infection bactérienne sévère: annexe 4 (127). Elle peut également être utilisée afin d'orienter notre démarche thérapeutique sans pouvoir affirmer formellement l'étiologie virale ou bactérienne de la pathologie en cours.

Celle-ci doit être prélevée à plus de 12 heures du début des symptômes et si possible interprétée avec les valeurs des GB et des PNN. D'après notre étude, les indications principales que l'on peut retenir sont :

- Fièvre de plus de 24h sans point d'appel infectieux chez les enfants de moins de 2 ans ou une asthénie inhabituelle
- Fièvre de plus de 4 jours sans point d'appel infectieux
- Devant une suspicion d'appendicite (en l'absence d'une forte probabilité tel qu'une défense en FID)
- Doute sur une pathologie abdominale bactérienne ou inflammatoire
- Doute sur une pathologie respiratoire bactérienne
- Doute sur l'intérêt de la prescription d'antibiotiques
- Doute entre une infection urinaire basse et une pyélonéphrite

Grâce aux résultats de notre étude, nous pouvons utiliser **une valeur seuil de la CRP de 20 mg/L** (SP et VPN très élevées) pour nous orienter vers une pathologie virale sans pour autant exclure une infection bactérienne aiguë et nous permettre donc de limiter l'antibiothérapie. Cependant, une CRP élevée (> 20-40 mg/L) seule n'est pas un bon indicateur pour la prescription d'antibiotiques.

L'anamnèse et l'examen clinique doivent toujours primer sur le résultat.

- Une CRP < 20 mg/L (et d'autant plus avec une CRP < 5 mg/L) nous permet de limiter la prescription d'antibiotiques notamment devant une infection respiratoire aiguë. Une réévaluation clinique peut être nécessaire afin de réévaluer la prise en charge thérapeutique et selon la clinique, une nouvelle CRP peut être envisagée.
- Une CRP entre 5 et 20 mg/L peut contribuer à poursuivre les examens complémentaires devant tout doute diagnostique et selon la clinique.
- Une CRP > 40 mg/L nécessite soit une réévaluation clinique, soit la réalisation d'autres examens complémentaires, soit la prescription d'antibiotiques. La clinique oriente la prise en charge thérapeutique.
- L'absence de diminution ou l'augmentation de la CRP après 48 heures sous traitement doivent faire revoir la prise en charge thérapeutique (comme par exemple changer de classe d'antibiotique).

Dans notre travail, aucune valeur de CRP n'a permis de prédire l'orientation vers une hospitalisation ou vers les urgences. L'état clinique et les signes de gravité sont les motifs majeurs pour cette orientation.

D'après la littérature récente, la technique de la CRP en microméthode pourra être une avancée intéressante pour les médecins de ville comme outil de diagnostic et pour orienter la prise en charge thérapeutique avec une réponse rapide (< 5 minutes), de réalisation et de reproductibilité facile, geste peu traumatique pour l'enfant. Elle peut représenter une aide dans la lutte contre l'antibiorésistance. Des études doivent cependant être réalisées à grande échelle pour que des recommandations soient instaurées.

LIMITES ET POINTS FORTS DE L'ETUDE

Notre étude était originale. Peu d'études ont été réalisées sur la prescription de la CRP en médecine de ville en France, reposant sur des données proches de la réalité. Les études à ce sujet ont inclus des patients provenant de l'hôpital ou des urgences. Aucune étude n'a été retrouvée sur les indications de la prescription de la CRP chez les enfants en médecine de ville.

Le biais d'évaluation a été évité en choisissant d'utiliser des CRP déjà prescrites par les médecins et non par un questionnaire portant uniquement sur des questions d'ordre général (pas de réponses subjectives possibles pour notre objectif principal).

Notre étude était multicentrique, concernant plusieurs cabinets de médecins mais tous étaient situés dans la même région, proche des urgences ou d'un hôpital (la distance moyenne entre le cabinet et les urgences étaient de 8 Km). Nos données démographiques étaient cependant comparables à ceux de la France métropolitaine de 2007 (données démographiques qui datent malgré tout de plus 10 ans).

Malheureusement, il existe un biais de mémorisation. Notre étude a été réalisée de manière rétrospective avec un délai choisi pour la prescription des CRP supérieur à 1 an. Ce choix s'explique pour 2 raisons :

- La prescription de la CRP chez les enfants étant faible en médecine de ville, nous avons dû élargir le délai à plus d'un an pour obtenir au moins 3 CRP pour chaque médecin
- Recueil des CRP sur une période d'au moins 1 an pour brasser toutes les pathologies sans se limiter à une ou deux saisons particulières, devant l'importance de la saisonnalité des pathologies virales en pédiatrie.

On peut également parler de biais de confusion car nous ne pouvons affirmer que la CRP a influencé la non-prescription des antibiotiques dans 80% des cas. Il faudrait réaliser une étude prospective à plus grande échelle en médecine de ville sur la prescription de la CRP en analysant la prise en charge thérapeutique avant et après le résultat de la CRP. Ce type d'étude a déjà été réalisée à l'étranger mais pas en France et uniquement pour une seule pathologie : les infections respiratoires aiguës.

Enfin, notre cohorte est de petite taille, portant sur 115 enfants pris en charge par 42 médecins. Une étude à plus grande échelle permettrait de mieux préciser l'apport réel de la CRP dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique en médecine de ville. Ce petit échantillon peut expliquer pourquoi les moyennes des valeurs de la CRP chez les enfants qui n'ont jamais reçu d'antibiotiques et ceux à qui on a maintenu une antibiothérapie suite au résultat de la CRP étaient différentes mais non significatives (par probable manque de puissance).

Pour finir, il existe un biais d'information. Nous ne connaissons pas le délai entre le début des signes fonctionnels et le dosage de la CRP notamment si celui-ci est supérieur à 12h. Cependant, il est plutôt rare de réaliser une prise de sang à moins de 12h du début des signes fonctionnels chez les enfants en médecine de ville.

PERSPECTIVES

La CRP en microméthode, déjà utilisée dans certains services d'urgences et notamment d'urgences pédiatriques, pourrait être intéressante à mettre en place en médecine de ville pour limiter la prescription des antibiotiques et représenter une aide au diagnostic notamment pour les infections bactériennes aiguës et pour le suivi de la réponse au traitement. Devant le développement des centres de santé pluridisciplinaires occupés par plusieurs médecins en France, le dispositif de la CRP en micro-méthode semble être un bon investissement permettant d'adopter une nouvelle prise en charge thérapeutique, diminuer le taux de prescription d'antibiotiques et d'éviter de surcharger les urgences.

VI. CONCLUSION

La prescription de la CRP reste peu fréquente en médecine de ville chez les enfants mais celle-ci est utilisée pour diverses indications. Majoritairement, elle représente un outil d'aide au diagnostic sans pour autant pouvoir exclure totalement une infection bactérienne aiguë et ainsi adapter la prise en charge thérapeutique. De plus, elle permet de suivre la réponse au traitement si celui-ci semble inefficace. La valeur de la CRP doit cependant toujours rester complémentaire d'une bonne anamnèse, d'un examen clinique complet, ainsi que d'une réévaluation clinique si nécessaire.

Dans notre étude, les pathologies abdominales, notamment la suspicion d'appendicite, dominaient fortement la prescription de la CRP avec près d'une CRP sur deux. Les infections ORL et les infections respiratoires basses représentaient environ 1/3 des prescriptions.

Contrairement à ce qu'on aurait pu penser, la fièvre était à l'origine de la prescription de la CRP dans moins d'un cas sur deux. Sa longue durée (4 jours) et son intensité ($> 39^{\circ}$) étaient des motifs essentiels qui contribuaient à sa prescription. Lorsque la durée de la fièvre était précisée (dans 67%), toutes les CRP ont été prélevées à au moins 2 jours du début des symptômes. Chez les enfants non-fébriles, les pathologies abdominales notamment les douleurs abdominales constituaient le motif principal de la prescription de la CRP suivi de loin par l'asthénie ou par une altération de l'état général de l'enfant. Les valeurs de la CRP semblaient plus élevées chez les enfants fébriles que chez les enfants non-fébriles.

Selon notre étude, la valeur de la CRP doit être interprétée différemment selon si l'on veut affirmer ou exclure une infection bactérienne aiguë.

En effet, selon nos analyses, une CRP < 20 mg/L (et d'autant plus si elle est < 5 mg/L) excluait avec une forte probabilité une infection bactérienne et donc pouvait participer à la décision de la non-prescription d'une antibiothérapie. La littérature retrouve la même valeur seuil en apportant une précision : la CRP doit être prélevée à plus de 12 heures du début des symptômes. Cependant, pour décider de l'introduction d'une antibiothérapie, nous n'avons pas retrouvé de valeur seuil de CRP. Dans notre étude, comme dans la littérature, les valeurs sont disparates selon les étiologies et selon l'intensité du processus inflammatoire attendu. La valeur de la CRP n'a pas non plus été associée avec une hospitalisation ou une orientation vers les urgences. L'état clinique prime sur la décision finale de la prise en charge thérapeutique.

La CRP représente donc un outil intéressant pour étayer la prise en charge thérapeutique des enfants en médecine de ville mais elle doit être interprétée avec prudence et ne suffit pas à elle seule pour décider de la suite des événements.

L'actualisation des recommandations françaises semble indispensable, notamment devant les fièvres isolées de l'enfant. Ces recommandations aideraient le médecin à cibler les enfants « à risque » afin de ne pas méconnaître une infection bactérienne débutante potentiellement sévère sans pour autant entraîner une prescription excessive d'examens complémentaires et d'antibiothérapies.

Un essai pourrait évaluer différentes stratégies diagnostiques dans les soins primaires et secondaires, avec une stratification des risques basée sur les caractéristiques cliniques, les signes de gravité et des tests sanguins chez certains patients.

La réalisation d'organigrammes de décision pour l'indication de la CRP est peut-être la première initiative à réaliser avec la collaboration de médecins de toutes spécialités. Ces organigrammes pourraient servir de guide pour la pratique quant aux principales indications des examens et à leur périodicité tout en émettant une réflexion sur le besoin réel de la CRP, sur son interprétation et sur son impact. En effet, la CRP peut être mal interprétée comme étant normal (faux négatif) donnant au médecin et au patient un faux sentiment de sécurité, ou comme étant anormal (faux positif) générant un stress pour l'enfant et les parents, la prescription d'examens inutiles, une thérapeutique inadaptée voire une hospitalisation excessive pouvant même conduire à un risque potentiel d'atteinte pour la santé.

Des études sur l'utilisation de la CRP en microméthode en soins primaires doivent être approfondies. Cette technique pourrait se révéler être une méthode contribuant à aider au diagnostic en affirmant ou infirmant une infection bactérienne aiguë et participer à la lutte contre la prescription excessive des antibiotiques. Cependant, son utilité et sa rentabilité doivent être évaluées en soins primaires en élargissant ces indications aux pathologies récurrentes telles que les pathologies abdominales et les urgences en médecine de ville chez les enfants.

VII. BIBLIOGRAPHIE

1. Labarthe G. *Les consultations et visites des médecins généralistes - Un essai de typologie - [Internet]. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES); 2004 [cité 10 août 2019]. Disponible sur : <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/etudes-et-statistiques/publications/etudes-et-resultats/article/les-consultations-et-visites-des-medecins-generalistes-un-essai-de-typologie>*
2. Franc LV, Rosman P-F. *La prise en charge des enfants en médecine générale : une typologie des consultations et visites. DRESS. août 2007;(588):8.*
3. *La consommation de soins des enfants de moins de trois ans. Point Conjonct. nov 2002;(7):19-27.*
4. Van den Bruel A, Bartholomeeusen S, Aertgeerts B, Truyers C, Buntinx F. *Serious infections in children: an incidence study in family practice. BMC Fam Pract. 28 mars 2006;7:23.*
5. Pedespan L, Pillet P, Llanas B. *Fièvre chez le nourrisson de plus de trois mois, démarche diagnostique. Séminaire SFMU. nov 2002; Bordeaux.*
6. *Observatoire de la médecine générale. Données en consultation pour: état fébrile. [Internet]. OMG; mai 2009 [cité 26 mai 2019]. Disponible sur : <http://omg.sfm.org/content/donnees/donnees.php>*
7. Filho EM, de Carvalho WB. *Current management of occult bacteremia in infants. J Pediatr (Rio J). 1 nov 2015;91(6, Supplement 1):S61-6.*
8. Buntinx F, Mant D, Van den Bruel A, Donner-Banzhof N, Dinant G-J. *Dealing with low-incidence serious diseases in general practice. Br J Gen Pract. 1 janv 2011;61(582):43-6.*
9. Teach SJ, Fleisher GR. *Efficacy of an observation scale in detecting bacteremia in febrile children three to thirty-six months of age, treated as outpatients. Occult Bacteremia Study Group. J Pediatr. juin 1995;126(6):877-81.*
10. Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, Schlapbach LJ, Reinhart K, Kisson N. *The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. Lancet Respir Med. 1 mars 2018;6(3):223-30.*
11. F Pequignot, E Michel, A Le Toullec, E Jouglu D. *Mortalité par maladies infectieuses en France. Tendances évolutives et situation actuelle. Bull Epidemiol Ann. 1999;2:17-21.*
12. *Institut national d'études démographiques. La mortalité infantile en France [Internet]. Ined, dec 2017 [cité 10 août 2019] Disponible sur : <https://www.ined.fr/fr/tout-savoir-population/memos-demo/focus/la-mortalite-infantile-en-france/>*
13. Bruel AV den, Haj-Hassan T, Thompson M, Buntinx F, Mant D. *Diagnostic value of clinical features at presentation to identify serious infection in children in developed countries: a systematic review. The Lancet. 6 mars 2010;375(9717):834-45.*

14. *Kacenenbogen N. L'épisode aigu de fièvre sans autre symptôme chez l'enfant de moins de trois ans : Stratégie contre l'incertitude en médecine ambulatoire. Rev Médicale Brux. 1 nov 2014;35(5):422-30.*
15. *Craig JC, Williams GJ, Jones M, Codarini M, Macaskill P, Hayen A, et al. The accuracy of clinical symptoms and signs for the diagnosis of serious bacterial infection in young febrile children: prospective cohort study of 15 781 febrile illnesses. BMJ. 20 avr 2010;340:c1594.*
16. *Dr Matthew J Thompson, MBChB, Nelly Ninis, MRCP, Rafael Perera, DPhil, Richard Mayon-White, FRCP, Claire Phillips, BSc, Linda Bailey, BSc, et al. Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. The Lancet. 4 févr 2006;397-403.*
17. *Almond S, Mant D, Thompson M. Diagnostic safety-netting. Br J Gen Pract. 1 nov 2009;59(568):872-4.*
18. *Khilnani P, Deopujari S, Carcillo J. Recent advances in sepsis and septic shock. Indian J Pediatr. août 2008;75(8):821-30.*
19. *Velicer CM, Heckbert SR, Lampe JW, Potter JD, Robertson CA, Taplin SH. Antibiotic use in relation to the risk of breast cancer. JAMA. 18 févr 2004;291(7):827-35.*
20. *Verbakel JY, Van den Bruel A, Thompson M, Stevens R, Aertgeerts B, Oostenbrink R, et al. How well do clinical prediction rules perform in identifying serious infections in acutely ill children across an international network of ambulatory care datasets? BMC Med. 15 janv 2013;11(1):10.*
21. *Gras-Le Guen C, G. Hubert, Feildel C, Danjou L, Dupont M, Launay E. Fièvre avant 3 mois. [Internet] Nantes: Pas à Pas en Pédiatrie; mai 2017 [cité 13 juin 2019]. Disponible sur : <http://pap-pediatrie.fr/immuno-infectio-parasito/fievre-avant-3-mois>*
22. *CMIT. Fièvre aiguë chez l'enfant et l'adulte. Dans: ECN Pilly: maladies infectieuses et tropicales. N°144. MED-LINE EDITIONS-EDUC ; 2017. p35-40*
23. *Hsiao AL, Baker MD. Fever in the new millennium: a review of recent studies of markers of serious bacterial infection in febrile children. Curr Opin Pediatr. févr 2005;17(1):56-61.*
24. *Nijman RG, Oteman N, Oostenbrink R. [Guideline for febrile children in the hospital setting; relevance for general practitioners and paediatricians]. Ned Tijdschr Geneesk. 2014;158:A7331.*
25. *Verbakel JY, Lemiengre MB, De Burghgraeve T, De Sutter A, Bullens DMA, Aertgeerts B, et al. Diagnosing serious infections in acutely ill children in ambulatory care (ERNIE 2 study protocol, part A): diagnostic accuracy of a clinical decision tree and added value of a point-of-care C-reactive protein test and oxygen saturation. BMC Pediatr. 2 oct 2014;14:207.*
26. *Pulliam PN, Attia MW, Cronan KM. C-Reactive Protein in Febrile Children 1 to 36 Months of Age With Clinically Undetectable Serious Bacterial Infection. PEDIATRICS. 1 déc 2001;108(6):1275-9.*
27. *Joshi A, Perin DP, Gehle A, Nsiah-Kumi PA. Feasibility of using C-reactive protein for point-of-care testing. Technol Health Care. 1 janv 2013;21(3):233-40.*
28. *Verbakel JY, Lemiengre MB, De Burghgraeve T, De Sutter A, Aertgeerts B, Shinkins B, et al. Should all acutely ill children in primary care be tested with point-of-care CRP: a cluster randomised trial. BMC Med. 6 oct 2016;14(1):131.*

29. *Litao MKS, Kamat D. Erythrocyte Sedimentation Rate and C-Reactive Protein: How Best to Use Them in Clinical Practice. Pediatr Ann. 1 oct 2014;43(10):417-20.*
30. *Yang WJ, Cho IR, Seong DH, Song YS, Lee DH, Song KH, et al. Clinical implication of serum C-reactive protein in patients with uncomplicated acute pyelonephritis as marker of prolonged hospitalization and recurrence. Urology. janv 2009;73(1):19-22.*
31. *Ho KM, Lipman J. An update on C-reactive protein for intensivists. Anaesth Intensive Care. mars 2009;37(2):234-41.*
32. *Aguiar FJB, Ferreira-Júnior M, Sales MM, Cruz-Neto LM, Fonseca LAM, Sumita NM, et al. C-reactive protein: clinical applications and proposals for a rational use. Rev Assoc Medica Bras 1992. févr 2013;59(1):85-92.*
33. *Van den Bruel A, Thompson MJ, Haj-Hassan T, Stevens R, Moll H, Lakhanpaul M, et al. Diagnostic value of laboratory tests in identifying serious infections in febrile children: systematic review. BMJ. 8 juin 2011;342(jun08 2):d3082-d3082.*
34. *Haldrup S, Thomsen RW, Bro F, Skov R, Bjerrum L, Sogaard M. Microbiological point of care testing before antibiotic prescribing in primary care: considerable variations between practices [Internet] BMC Fam Pract. 26 janv 2017 [cité 6 mai 2019];18. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5270219/>*
35. *Tillett WS, Francis T. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. J Exp Med. 30 sept 1930;52(4):561-71.*
36. *Kolb-Bachofen V. A Review on the Biological Properties of C-Reactive Protein. Immunobiology. 1 sept 1991;183(1):133-45.*
37. *Young B, Gleeson M, Cripps AW. C-reactive protein: a critical review. Pathology (Phila). avr 1991;23(2):118-24.*
38. *Wikipédia. Protéine C réactive [Internet]. Wikipédia; 2019 [cité 21 août 2019]. Disponible sur : https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Prot%C3%A9ine_C_r%C3%A9active&oldid=159023930*
39. *Value of C-Reactive Protein Measurements in Children. Am Fam Physician. 15 mars 1998;57(6):1384.*
40. *Gewurz H, Mold C, Siegel J, Fiedel B. C-reactive protein and the acute phase response. Adv Intern Med. 1982;27:345-72.*
41. *Clyne B, Olshaker JS. The C-reactive protein. J Emerg Med. déc 1999;17(6):1019-25.*
42. *Jaye DL, Waites KB. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. Pediatr Infect Dis J. août 1997;16(8):735-46; quiz 746-7.*
43. *Harmoinen A, Hällström O, Grönroos P. Rapid quantitative determination of C-reactive protein using laser-nephelometer. Scand J Clin Lab Invest. 1 janv 1980;40(3):293-5.*
44. *Peltola H, Jaakkola M. C-reactive protein in early detection of bacteremic versus viral infections in immunocompetent and compromised children. J Pediatr. oct 1988;113(4):641-6.*
45. *Plantaz PD. Fièvre aiguë et Critères de gravité d'un syndrome infectieux chez l'enfant (203a). nov 2004.p 1-7*

46. Herz AM, Greenhow TL, Alcantara J, Hansen J, Baxter RP, Black SB, et al. Changing Epidemiology of Outpatient Bacteremia in 3- to 36-Month-Old Children After the Introduction of the Heptavalent-Conjugated Pneumococcal Vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* avr 2006;25(4):293.
47. Deborah M. Consolini, Fièvre chez le nourrisson et l'enfant [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. août 2016 [cité 26 mai 2019]. Disponible sur : <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/p%C3%A9diatrie/sympt%C3%B4mes-chez-le-nourrisson-et-l-enfant/fi%C3%A8vre-chez-le-nourrisson-et-l-enfant>
48. Verbakel JY, Lemiengre MB, De Burghgraeve T, De Sutter A, Aertgeerts B, Bullens DMA, et al. Point-of-care C reactive protein to identify serious infection in acutely ill children presenting to hospital: prospective cohort study. *Arch Dis Child.* 2018;103(5):420-6.
49. Van den Bruel A, Thompson M. Research into practice: acutely ill children. *Br J Gen Pract.* juin 2014;64(623):311-3.
50. Putto A, Ruuskanen O, Meurman O, Ekblad H, Korvenranta H, Mertsola J, et al. C reactive protein in the evaluation of febrile illness. *Arch Dis Child.* 1 janv 1986;61(1):24-9.
51. Yap T-L, Chen Y, Low WWX, Ong CCP, Nah SA, Jacobsen AS, et al. A new 2-step risk-stratification clinical score for suspected appendicitis in children. *J Pediatr Surg.* déc 2015;50(12):2051-5.
52. Thompson M, Van den Bruel A, Verbakel J, Lakhanpaul M, Haj-Hassan T, Stevens R, et al. Systematic review and validation of prediction rules for identifying children with serious infections in emergency departments and urgent-access primary care. *Health Technol Assess Winch Engl.* 2012;16(15):1-100.
53. Lemiengre MB, Verbakel JY, De Burghgraeve T, Aertgeerts B, De Baets F, Buntinx F, et al. Optimizing antibiotic prescribing for acutely ill children in primary care (ERNIE2 study protocol, part B): a cluster randomized, factorial controlled trial evaluating the effect of a point-of-care C-reactive protein test and a brief intervention combined with written safety net advice. [Internet] *BMC Pediatr.* 2 oct 2014 [cité 3 juin 2019];14. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4287591/>
54. Afssaps. Antibiothérapie par voie générale en pratique courante au cours des infections respiratoires basses de l'adulte et de l'enfant [Internet]. Saint-Denis: Afssaps; octobre 2005. p 1-23.
55. Davey PG, Bax RP, Newey J, Reeves D, Rutherford D, Slack R, et al. Growth in the use of antibiotics in the community in England and Scotland in 1980-93. *BMJ.* 9 mars 1996;312(7031):613.
56. Gonzales R, Malone DC, Maselli JH, Sande MA. Excessive Antibiotic Use for Acute Respiratory Infections in the United States. *Clin Infect Dis.* 15 sept 2001;33(6):757-62.
57. Nyquist AC, Gonzales R, Steiner JF, Sande MA. Antibiotic prescribing for children with colds, upper respiratory tract infections, and bronchitis. *JAMA.* 18 mars 1998;279(11):875-7.
58. Wang EE, Einarson TR, Kellner JD, Conly JM. Antibiotic prescribing for Canadian preschool children: evidence of overprescribing for viral respiratory infections. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* juill 1999;29(1):155-60.

59. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M, ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet Lond Engl.* 12 févr 2005;365(9459):579-87.
60. Carlet J, Collignon P, Goldmann D, Goossens H, Gyssens IC, Harbarth S, et al. Society's failure to protect a precious resource: antibiotics. *Lancet Lond Engl.* 23 juill 2011;378(9788):369-71.
61. Smith R, Coast J. The true cost of antimicrobial resistance. *BMJ.* 11 mars 2013;346:f1493.
62. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Lexau C, Reingold A, et al. Increasing prevalence of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States. *N Engl J Med.* 28 déc 2000;343(26):1917-24.
63. Mousquès J, Renaud T, Scemama O. Variabilité des pratiques médicales en médecine générale: la prescription d'antibiotiques dans la rhinopharyngite aiguë. *Cent Rech Détude Doc En Économie Santé.* 2003;6.
64. L'assurance maladie. Consommation d'antibiotiques et antibiorésistance en France en 2017 [Internet]. L'assurance maladie: 2017 [cité 11 août 2019]. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/medecin/actualites/consommation-dantibiotiques-et-antibioresistance-en-france-en-2017>
65. Vodicka TA, Thompson M, Lucas P, Heneghan C, Blair PS, Buckley DI, et al. Reducing antibiotic prescribing for children with respiratory tract infections in primary care: a systematic review. *Br J Gen Pract.* 1 juill 2013;63(612):e445-54.
66. Arnold SR, Straus SE. Interventions to improve antibiotic prescribing practices in ambulatory care. [Internet]. *Cochrane Database Syst Rev*; 2005 [cité 20 mai 2019]. Disponible sur : <http://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003539.pub2/full>
67. Aabenhus R, Jensen J-US, Jorgensen KJ, Hróbjartsson A, Bjerrum L. Biomarkers as point-of-care tests to guide prescription of antibiotics in patients with acute respiratory infections in primary care. [Internet]. *Cochrane Database Syst Rev* ; 2014 [cité 7 mai 2019]. Disponible sur : <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010130.pub2/full>
68. NICE guidance. Pneumonia in adults: diagnosis and management [Internet]. NICE guidance; décembre 2014 [cité 12 mai 2019]. Disponible sur : <https://www.nice.org.uk/guidance/cg191/chapter/1-Recommendations#presentation-with-lower-respiratory-tract-infection-2>
69. Rebnord IK, Sandvik H, Mjelle AB, Hunskaar S. Factors predicting antibiotic prescription and referral to hospital for children with respiratory symptoms: secondary analysis of a randomised controlled study at out-of-hours services in primary care. [Internet]. *BMJ Open* ; 17 janv 2017 [cité 6 mai 2019]. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5253552/>
70. Do NTT, Ta NTD, Tran NTH, Than HM, Vu BTN, Hoang LB, et al. Point-of-care C-reactive protein testing to reduce inappropriate use of antibiotics for non-severe acute respiratory infections in Vietnamese primary health care: a randomised controlled trial. *Lancet Glob Health.* 2016;4(9):e633-641.
71. Andreeva E, Melbye H. Usefulness of C-reactive protein testing in acute cough/respiratory tract infection: an open cluster-randomized clinical trial with C-reactive protein testing in the intervention group. *BMC Fam Pract.* 2 mai 2014;15(1):80.

72. Huang Y, Chen R, Wu T, Wei X, Guo A. Association between point-of-care CRP testing and antibiotic prescribing in respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis of primary care studies. *Br J Gen Pr.* 1 nov 2013;63(616):e787-94.
73. *Urinary Tract Infection: Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of the Initial UTI in Febrile Infants and Children 2 to 24 Months.* *Pediatrics.* 1 sept 2011;128(3):595-610.
74. Stark H. Urinary tract infections in girls: the cost-effectiveness of currently recommended investigative routines. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* avr 1997;11(2):174-7; discussion 180-181.
75. Winberg J, Bergström T, Jacobsson B. Morbidity, age and sex distribution, recurrences and renal scarring in symptomatic urinary tract infection in childhood. *Kidney Int Suppl.* août 1975;4:S101-106.
76. Stokland E, Hellström M, Jakobsson B, Sixt R. Imaging of renal scarring. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992 Suppl. nov 1999;88(431):13-21.
77. Vachvanichsanong P. Urinary tract infection: One lingering effect of childhood kidney diseases - Review of the literature. Vol. 20. 2007. p 21
78. Iacobelli S, Bonsante F, Guignard J-P. Infections urinaires en pédiatrie. *Arch Pédiatrie.* 1 juill 2009;16(7):1073-9.
79. Association française d'urologie. Chapitre 11 - Infections urinaires de l'enfant et de l'adulte [Internet]. AFU; 2016 [cité 8 avr 2019]. Disponible sur : <https://www.urofrance.org/congres-et-formationen/formation-initiale/referentiel-du-college/infections-urinaires.html>
80. Urgences 2013. Douleurs abdominales chez l'enfant. 7e Congrès de la Société Française de Médecine d'Urgence. 2013
81. Bundy DG, Byerley JS, Liles EA, Perrin EM, Katznelson J, Rice HE. Does this child have appendicitis? *JAMA.* 25 juill 2007;298(4):438-51.
82. Podevin G, Barussaud M, Leclair M-D, Heloury Y. Appendicite et péritonite appendiculaire de l'enfant. *EMC - Pédiatrie.* 1 août 2005;2(3):211-9.
83. Buyukbese Sarsu S, Sarac F. Diagnostic Value of White Blood Cell and C-Reactive Protein in Pediatric Appendicitis. *BioMed Res Int.* 2016;2016:6508619.
84. Haute Autorité de Santé. Appendicectomie : Eléments décisionnels pour une indication pertinente - Rapport d'évaluation [Internet]. HAS; novembre 2012 [cité 13 avr 2019]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1218019/fr/appendicectomie-elements-decisionnels-pour-une-indication-pertinente-rapport-d-evaluation
85. Abrégé d'Hépatogastro-entérologie et de chirurgie digestive. Chapitre 33: appendicite de l'enfant et de l'adulte. Dans: connaissances. Elsevier-Masson. 3eme édition. Septembre 2015. p 1-10
86. Galetto-Lacour A, Zamora SA, Gervais A. Bedside Procalcitonin and C-Reactive Protein Tests in Children With Fever Without Localizing Signs of Infection Seen in a Referral Center. *Pediatrics.* 1 nov 2003;112(5):1054-60.

87. Hu L, Shi Q, Shi M, Liu R, Wang C. Diagnostic Value of PCT and CRP for Detecting Serious Bacterial Infections in Patients With Fever of Unknown Origin: A Systematic Review and Meta-analysis. *Appl Immunohistochem Mol Morphol AIMM*. sept 2017;25(8):e61-9.
88. Isaacman DJ, Burke BL. Utility of the serum C-reactive protein for detection of occult bacterial infection in children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. sept 2002;156(9):905-9.
89. Procalcitonine ou CRP : quelle utilisation rationnelle en médecine d'urgence de deux biomarqueurs de l'inflammation et de l'infection ? 2009;10.
90. Radzikowski A. [Fever of unknown origin--pyelonephritis? Pneumonia? Mastoiditis? Ethmoiditis?]. *Przegl Lek*. 2007;64 Suppl 3:9-11.
91. Wang Z-H, Ye J, Wang Y-S, Liu Y. Diagnostic accuracy of pediatric atypical appendicitis: Three case reports. *Medicine (Baltimore)*. mars 2019;98(13):e15006.
92. Lietzén E, Ilves I, Salminen P, Paajanen H, Rautio T, Nordström P, et al. Clinical and laboratory findings in the diagnosis of right lower quadrant abdominal pain: outcome analysis of the APPAC trial. *Clin Chem Lab Med*. 1 oct 2016;54(10):1691-7.
93. Grönroos JM, Grönroos P. Leucocyte count and C-reactive protein in the diagnosis of acute appendicitis. *Br J Surg*. avr 1999;86(4):501-4.
94. Albu E, Miller BM, Choi Y, Lakhanpal S, Murthy RN, Gerst PH. Diagnostic value of C-reactive protein in acute appendicitis. *Dis Colon Rectum*. janv 1994;37(1):49-51.
95. Rodríguez-Sanjuán JC, Martín-Parra JI, Seco I, García-Castrillo L, Naranjo A. C-reactive protein and leukocyte count in the diagnosis of acute appendicitis in children. *Dis Colon Rectum*. 1 oct 1999;42(10):1325-9.
96. Wu H-P, Chen C-Y, Kuo I-T, Wu Y-K, Fu Y-C. Diagnostic Values of a Single Serum Biomarker at Different Time Points Compared with Alvarado Score and Imaging Examinations in Pediatric Appendicitis. *J Surg Res*. 15 mai 2012;174(2):272-7.
97. Prada-Arias M, Vázquez JL, Salgado-Barreira Á, Gómez-Veiras J, Montero-Sánchez M, Fernández-Lorenzo JR. Diagnostic accuracy of fibrinogen to differentiate appendicitis from nonspecific abdominal pain in children. *Am J Emerg Med*. janv 2017;35(1):66-70.
98. Zani A, Teague WJ, Clarke SA, Haddad MJ, Khurana S, Tsang T, et al. Can common serum biomarkers predict complicated appendicitis in children? *Pediatr Surg Int*. juill 2017;33(7):799-805.
99. Vugt SF van, Broekhuizen BDL, Lammens C, Zuithoff NPA, Jong PA de, Coenen S, et al. Use of serum C reactive protein and procalcitonin concentrations in addition to symptoms and signs to predict pneumonia in patients presenting to primary care with acute cough: diagnostic study. *BMJ*. 30 avr 2013;346:f2450.
100. Smith RP, Lipworth BJ, Cree IA, Spiers EM, Winter JH. C-reactive protein. A clinical marker in community-acquired pneumonia. *Chest*. nov 1995;108(5):1288-91.
101. Shaikh N, Borrell JL, Evron J, Leeflang MMG. Procalcitonin, C-reactive protein, and erythrocyte sedimentation rate for the diagnosis of acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 20 janv 2015;1:CD009185.

102. Xu R-Y, Liu H-W, Liu J-L, Dong J-H. Procalcitonin and C-reactive protein in urinary tract infection diagnosis. *BMC Urol.* 30 mai 2014;14:45.
103. Jodal U, Hanson LA. Sequential determination of C-reactive protein in acute childhood pyelonephritis. *Acta Paediatr Scand.* mai 1976;65(3):319-22.
104. Sorel M. Démarche diagnostique face à une fièvre aiguë isolée de l'enfant de 3 à 36 mois en médecine générale. Thèse de médecine, Bordeaux: Université de Bordeaux; 2017
105. Williams DJ, Hall M, Auger KA, Tieder JS, Jerardi KE, Queen MA, et al. Association of White Blood Cell Count and C-Reactive Protein with Outcomes in Children Hospitalized for Community-acquired Pneumonia. *Pediatr Infect Dis J.* juill 2015;34(7):792-3.
106. Nijman RG, Moll HA, Smit FJ, Gervais A, Weerkamp F, Vergouwe Y, et al. C-reactive protein, procalcitonin and the lab-score for detecting serious bacterial infections in febrile children at the emergency department: a prospective observational study. *Pediatr Infect Dis J.* nov 2014;33(11):e273-279.
107. Segal I, Ehrlichman M, Urbach J, Bar-Meir M. Use of time from fever onset improves the diagnostic accuracy of C-reactive protein in identifying bacterial infections. *Arch Dis Child.* 1 nov 2014;99(11):974-8.
108. O'Shea JS, Bishop ME, Alario AJ, Cooper JM. Diagnosing appendicitis in children with acute abdominal pain. *Pediatr Emerg Care.* sept 1988;4(3):172-6.
109. Lindström J, Nordeman L, Hagström B. What a difference a CRP makes. A prospective observational study on how point-of-care C-reactive protein testing influences antibiotic prescription for respiratory tract infections in Swedish primary health care. *Scand J Prim Health Care.* 2 oct 2015;33(4):275-82.
110. Rebnord IK, Sandvik H, Mjelle AB, Hunnskaar S. Out-of-hours antibiotic prescription after screening with C reactive protein: a randomised controlled study. *BMJ Open.* 12 2016;6(5):e011231.
111. Aguiar FJB, Ferreira-Júnior M, Sales MM, Cruz-Neto LM, Fonseca LAM, Sumita NM, et al. Proteína C reativa: aplicações clínicas e propostas para utilização racional. *Rev Assoc Médica Bras.* 1 janv 2013;59(1):85-92.
112. André M, Schwan Å, Odenholt I, Use* TSSGOA. The Use of CRP Tests in Patients with Respiratory Tract Infections in Primary Care in Sweden Can Be Questioned. *Scand J Infect Dis.* 1 avr 2004;36(3):192-7.
113. Kool M, Elshout G, Koes BW, Bohnen AM, Berger MY. C-Reactive Protein Level as Diagnostic Marker in Young Febrile Children Presenting in a General Practice Out-of-Hours Service. *J Am Board Fam Med JABFM.* août 2016;29(4):460-8.
114. Lindvig KP, Henriksen DP, Nielsen SL, Jensen TG, Kolmos HJ, Pedersen C, et al. How do bacteraemic patients present to the emergency department and what is the diagnostic validity of the clinical parameters; temperature, C-reactive protein and systemic inflammatory response syndrome? *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 15 juill 2014;22:39.
115. Netgen. La protéine C-réactive et l'état fébrile sans foyer chez l'enfant de moins de 24 mois [Internet]. *Revue Médicale Suisse*; 2000 [cité 20 janv 2019]. Disponible sur : <https://www.revmed.ch/RMS/2000/RMS-2288/20303>

116. Manzano S, Bailey B, Gervais A, Cousineau J, Delvin E, Girodias J-B. Markers for bacterial infection in children with fever without source. *Arch Dis Child*. 1 mai 2011;96(5):440-6.
117. Bleeker SE, Moons KGM, Derksen-Lubsen G, Grobbee DE, Moll HA. Predicting serious bacterial infection in young children with fever without apparent source. *Acta Pædiatrica*. 1 nov 2001;90(11):1226-31.
118. Marie Anguis, Hélène Chaput, Claire Marbot, Christelle Millien et Noémie Vergier (DREES). 10 000 médecins de plus depuis 2012. Mai 2018. (1061):1-4.
119. Angeliki Stavrakaki, Luan Tran, Quentin Vanderhofstadt, Sophis Vos. Chapitre 9: Point of care CRP au cabinet. Une évaluation rapide de la CRP. In: 20 OUTILS POUR AMÉLIORER MA PRATIQUE. CAMG-UCL. 2014. p. 61-70.
120. Rondeau A. Le test rapide de la CRP en médecine libérale: Etat des lieux et perspectives. Thèse de médecine, Paris: université Paris Descartes; 2014.
121. Peters CM, Schouwenaars FM, Haagsma E, Evenhuis HM, Echteld MA. Antibiotic prescribing and C-reactive protein testing for pulmonary infections in patients with intellectual disabilities. *Br J Gen Pract*. mai 2013;63(610):e326-30.
122. Cals JWL, Butler CC, Hopstaken RM, Hood K, Dinant G-J. Effect of point of care testing for C reactive protein and training in communication skills on antibiotic use in lower respiratory tract infections: cluster randomised trial. *BMJ*. 5 mai 2009;338:b1374.
123. Ward C. Point-of-care C-reactive protein testing to optimise antibiotic use in a primary care urgent care centre setting. *BMJ Open Qual*. 1 oct 2018;7(4):e000391.
124. Lemiengre MB, Verbakel JY, Colman R, Van Roy K, De Burghgraeve T, Buntinx F, et al. Point-of-care CRP matters: normal CRP levels reduce immediate antibiotic prescribing for acutely ill children in primary care: a cluster randomized controlled trial. *Scand J Prim Health Care*. déc 2018;36(4):423-36.
125. Keitel K. Biomarkers to improve rational antibiotic use in low-resource settings. *Lancet Glob Health*. 1 janv 2019;7(1):e14-5.
126. Cohen R, Romain O, Levy C, Perreaux F, Decobert M, Hau I, et al. Impact de la protéine C-réactive (CRP) en microméthode sur la prise en charge des enfants fébriles aux urgences pédiatriques en Ile-de-France. *Arch Pédiatrie*. 1 déc 2006;13(12):1566-71.
127. Fields E, Chard J, Murphy MS, Richardson M. Assessment and initial management of feverish illness in children younger than 5 years: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 22 mai 2013;346:f2866.

VIII. ANNEXES

ANNEXE 1 : YALE OBSERVATION SCALE (9)

	Normal	Atteinte modérée	Atteinte sévère
Points	1	3	5
Qualité des pleurs	Vigoureux, tonalité normale ou content, ne pleure pas	Sanglots ou gémissements	Faibles ou plaintifs ou tonalité aigue
Réactions à la stimulation des parents	Content, ne pleure pas ou pleure brièvement puis stoppe.	Pleurs intermittents	Pleurs incessants ou inconsolable
Etat d'éveil	Si éveillé, reste éveillé; si endormi et stimulé, se réveille rapidement.	Ferme brièvement les yeux ou éveillable après stimulation prolongée.	S'endort ou ne se réveille pas.
Coloration	Rose	Extrémités pâles ou cyanosées.	Pâle ou cyanosé ou marbré ou grisâtre.
Hydratation	Peau et yeux et muqueuses humides.	Peau et yeux et muqueuses sèches	Pli cutané et muqueuses sèches et/ou yeux enfoncés.
Réaction à l'environnement	Sourire ou Eveillé	Sourire bref ou éveillé peu de temps.	Aucun sourire, visage anxieux, sans expression ou léthargique

Yale Observation Scale

ANNEXE 2 : NICE GUIDELINES POUR LES INFECTIONS RESPIRATOIRES BASSES (68)

For people presenting with symptoms of [lower respiratory tract infection](#) in primary care, consider a point of care C-reactive protein test if after clinical assessment a diagnosis of pneumonia has not been made and it is not clear whether antibiotics should be prescribed. Use the results of the C-reactive protein test to guide antibiotic prescribing in people without a clinical diagnosis of pneumonia as follows:

- Do not routinely offer antibiotic therapy if the C-reactive protein concentration is less than 20 mg/litre.
- Consider a delayed antibiotic prescription (a prescription for use at a later date if symptoms worsen) if the C-reactive protein concentration is between 20 mg/litre and 100 mg/litre.
- Offer antibiotic therapy if the C-reactive protein concentration is greater than 100 mg/litre.

ANNEXE 3 : QUESTIONNAIRE UTILISE POUR L'ETUDE

Merci de prendre part à cette étude portant sur la prescription de la CRP en ambulatoire chez les enfants âgés de 3 mois à 15 ans inclus.

Vous allez recevoir par la poste une liste de noms de patients (3) pour lesquels vous avez prescrit une CRP (avec la date de sa prescription) au cours de l'année 2018-2019 (par le laboratoire Biolib).

Cette étude est composée de deux volets :

1) après quelques questions générales vous concernant –partie à laquelle il ne vous est demandé de répondre qu'une seule fois –

2) vous êtes invités à remplir un questionnaire par patient pour lequel une CRP a été prescrite.

Chaque questionnaire « CRP » prend environ **3 minutes** ; votre participation prendra moins de 15 minutes en tout.

Toutes les données collectées sont strictement anonymes et traitées uniquement à des fins analytiques.

D'ORDRE GENERAL

Pour commencer, merci de répondre à quelques questions d'ordre général vous concernant vous et votre pratique en pédiatrie.

- Q1.** Vous êtes : un homme une femme
- Q2.** Vous êtes : médecin généraliste pédiatre
- Q3.** Quel âge avez-vous ? ans
- Q4.** Vous êtes installé(e) seul(e) avec d'autres médecins
- Q5.** Depuis combien de temps exercez-vous ? ans
- Q6.** Exercez-vous également à l'hôpital ? oui non
- Q7.** A quelle distance se trouvent les urgences les plus proches ? km
- Q8.** Quel est votre pourcentage de pédiatrie dans votre patientèle (source SNIR) : %



De façon générale, dans le cadre de votre pratique en pédiatrie (enfants de 3 mois à 15 ans) :

Q9. Pourquoi prescrivez-vous le plus souvent une CRP pour un enfant ?

.....
.....
.....
.....

Q10. A partir de quelle valeur de CRP prescrirez-vous des antibiotiques ? mg/L

Q11. A partir de quelle valeur de CRP orientez-vous l'enfant vers les urgences ou une hospitalisation ? mg/L

INFORMATIONS RELATIVES À LA CRP

Merci de reporter dans ce cadre les informations suivantes :

Q12. Date de la CRP : ... / ... / 20....

Q13. Valeur de la CRP : mg/L

Q14. Age de l'enfant :

Q15. Sexe de l'enfant : féminin masculin

Q16. Patient : connu du cabinet non connu du cabinet

Q17. ATCD principaux (libre) :

.....
.....
.....

SIGNES CLINIQUES AYANT CONTRIBUÉ À PRESCRIRE UNE CRP

Veillez indiquer ci-dessous les signes cliniques relevés au cours de l'interrogatoire ou de l'examen clinique qui vous ont incité(e) à prescrire la CRP :

Q18. La présence de fièvre ? OUI NON

Si Oui :

Q18A. L'intensité de la fièvre ? OUI NON
Si oui préciser : °C

Q18B. Le nombre de jours de fièvre ? OUI NON
Si oui préciser : jours

Q18C. La persistance de la fièvre malgré les antibiotiques ? OUI NON

Q18D. La mauvaise tolérance de la fièvre ? OUI NON

Q19. Les signes de mauvaise tolérance ? OUI NON

(Cyanose, Extrémités froides, Marbrures, Température élevée, Frissons...)

Q20. Les signes de sepsis ou de choc ? OUI NON

(Tachycardie, Tachypnée, Hypotension artérielle, Temps de recoloration cutanée > 3secondes...)

Q21. Les signes de gravité ? OUI NON

(Trouble de la conscience, Changement de comportement, Purpura, Trouble du tonus / hypotonie...)

Q22. Les signes de déshydratation ? OUI NON

(Anorexie / impossibilité de boire, Perte de poids > 5%)

Q23. D'autre(s) signe(s) clinique(s) ?

(préciser)

.....

.....

SUSPICION DIAGNOSTIC AVANT LA PRESCRIPTION DE LA CRP

Q24A. Une infection ORL ? OUI NON

- Si oui* Angine
préciser, Otite moyenne aiguë
plusieurs Sinusite
réponses Ethmoïdite
possibles Rhinopharyngite
 Autre(s) infection(s) ORL → (préciser)

Q24B. S'il s'agit d'une infection ORL, était-elle fébrile ? OUI NON

Q25A. Une infection respiratoire basse ? OUI NON

- Si oui* Bronchite
préciser, Bronchiolite
plusieurs Pneumopathie
réponses Autre(s) infection(s) respiratoire(s) basse(s) → (préciser)

Q25B. S'il s'agit d'une infection respiratoire, était-elle fébrile ? OUI NON

Q26A. Une origine abdominale ? OUI NON

- Si oui,* Appendicite
préciser, Infection urinaire basse
plusieurs Pyélonéphrite
réponses Gastro-entérite aiguë
possibles Diarrhée bactérienne
 Autres douleurs abdominales → (préciser)

Q26B. S'il s'agit d'une cause abdominale, la fièvre était-elle présente ? OUI NON

Q27. Autre(s) suspicion(s) de diagnostic (préciser)

.....
.....
.....
.....

PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DU PATIENT

Q28. Concernant la thérapeutique de ce patient, vous avez prescrit des antibiotiques :

- Ni avant Ni après** le résultat de la CRP
- Pas avant** mais **Après** le résultat de la CRP
- Avant** le résultat de la CRP et **Maintenu** après le résultat de la CRP
- Avant** le résultat de la CRP et **arrêté** une fois le résultat de la CRP
- Un **autre élément** vous a conduit à la prescription d'antibiotique
→ (préciser)
- Ne sait pas

Q29. Suite au résultat de la CRP, avez-vous : *(plusieurs réponses possibles)*

- Hospitalisé ou orienté ce dernier vers les urgences
- Réévalué l'enfant en consultation
- Prescrit des examen(s) complémentaire(s)
→ (préciser)
- Autre ? → (préciser)
- Aucune réponse

Q30. Sur quels autres examens complémentaires (imagerie, bilan sanguin, prélèvement bactériologique,..) vous êtes-vous appuyés pour interpréter la valeur de la CRP ?

- vous n'avez pas prescrit d'examens complémentaires
- biologie
→ (préciser)
- imagerie
→ (préciser)
- autre
→ (préciser)

ANNEXE 4 : PRISE EN CHARGE SELON LE RISQUE D'INFECTION

BACTERIENNE SEVERE SELON LES CRITERES DE NICE «TRAFFIC LIGHT»

(MAI 2013) (127)

Risques IBS	Bas	Intermédiaire	Haut
Respiration	Normale	Battement des ailes du nez, tachypnée, désaturation, auscultation anormale	Polypnée >60 Opacité RP
Coloration	normale (peau et lèvres)	Pâleur cutanée ou péri-buccale rapportée	Pâleur, marbrures, teint gris, cyanose cutanée ou péri-buccale
Hydratation	Peau et Yeux normaux, muqueuse humides	Muqueuses sèches Diminution des apports alimentaires Oligurie	Pli cutané
Activité	normale et réveille rapidement Cri vigoureux, pleurs normalement ou ne pleure pas	Interactions perturbées Pas de sourire Éveil uniquement en cas de stimulation prolongée	Absence d'interaction Aspect toxique pour l'équipe médicale Trouble de la conscience Geignement, grognon
Neuro	Normal	Raideur	Fontanelle bombante

Bas	Intermédiaire	Haut
Ambulatoire + « Filet de sécurité »	Prise en charge aux urgences pédiatriques Ou « Filet de sécurité » Selon l'expérience du médecin	Evaluation dans les 2 heures aux urgences pédiatriques
BU si fièvre isolée	Selon la clinique: NFS, CRP, PCT, hémoc, BU, RT, +/- PL	Si fièvre isolée et > 3 mois Bio (NFS, CRP, hémoc) BU et ECBU +/- RT +/- PL

IX. SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses : que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.