



HAL
open science

Apport de l'outil CRP capillaire pour le médecin généraliste en pédiatrie ambulatoire

Jonathan Pedrosa

► **To cite this version:**

Jonathan Pedrosa. Apport de l'outil CRP capillaire pour le médecin généraliste en pédiatrie ambulatoire. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02880564

HAL Id: dumas-02880564

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02880564>

Submitted on 12 Oct 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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
Faculté de médecine Montpellier-Nîmes

THESE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement par

Pedrosa Jonathan

le 12 novembre 2019

Apport de l'outil CRP capillaire pour le médecin généraliste en pédiatrie ambulatoire

Directeur de thèse : Dr Callamand Pierre

JURY :

Président :

M le Professeur Phillippe Lambert

Assesseurs :

M le Docteur Eric Jeziorski

Mme le Docteur Lognos Folco Béatrice

M le Docteur Pierre Callamand

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
Faculté de médecine Montpellier-Nîmes

THESE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement par

Pedrosa Jonathan

le 12 novembre 2019

Apport de l'outil CRP capillaire pour le médecin généraliste en pédiatrie ambulatoire

Directeur de thèse : Dr Callamand Pierre

JURY :

Président :

M le Professeur Phillippe Lambert

Assesseurs :

M le Docteur Eric Jeziorski

Mme le Docteur Lognos Folco Béatrice

M le Docteur Pierre Callamand

Liste corps enseignant



ANNEE UNIVERSITAIRE 2018 - 2019

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs Honoraires

ALLIEU Yves
ALRIC Robert
ARNAUD Bernard
ASTRUC Jacques
AUSSILLOUX Charles
AVEROUS Michel
AYRAL Guy
BAILLAT Xavier
BALDET Pierre
BALDY-MOULINIER Michel
BALMES Jean-Louis
BALMES Pierre
BANSARD Nicole
BAYLET René
BILLIARD Michel
BLARD Jean-Marie
BLAYAC Jean Pierre
BLOTMAN Francis
BONNEL François
BOUDET Charles
BOURGEOIS Jean-Marie
BRUEL Jean Michel
BUREAU Jean-Paul
BRUNEL Michel
CALLIS Albert
CANAUD Bernard
CASTELNAU Didier
CHAPTAL Paul-André
CIURANA Albert-Jean
CLOT Jacques
D'ATHIS Françoise
DEMAILLE Jacques
DESCOMPS Bernard
DIMEGLIO Alain

DUBOIS Jean Bernard
DUMAS Robert
DUMAZER Romain
ECHENNE Bernard
FABRE Serge
FREREBEAU Philippe
GALIFER René Benoît
GODLEWSKI Guilhem
GRASSET Daniel
GROLLEAU-RAOUX Robert
GUILHOU Jean-Jacques
HERTAULT Jean
HUMEAU Claude
JAFFIOL Claude
JANBON Charles
JANBON François
JARRY Daniel
JOYEUX Henri
LAFFARGUE François
LALLEMANT Jean Gabriel
LAMARQUE Jean-Louis
LAPEYRIE Henri
LESBROS Daniel
LOPEZ François Michel
LORIOT Jean
LOUBATIERES Marie
Madeleine
MAGNAN DE BORNIER
Bernard
MARY Henri
MATHIEU-DAUDE Pierre
MEYNADIER Jean
MICHEL François-Bernard
MICHEL Henri

MION Charles
MION Henri
MIRO Luis
NAVARRO Maurice
NAVRATIL Henri
OTHONIEL Jacques
PAGES Michel
PEGURET Claude
PELLISSIER Jacques
POUGET Régis
PUECH Paul
PUJOL Henri
PUJOL Rémy
RABISCHONG Pierre
RAMUZ Michel
RIEU Daniel
RIOUX Jean-Antoine
ROCHFORD Henri
ROSSI Michel
ROUANET DE VIGNE LAVIT
Jean Pierre
SAINT AUBERT Bernard
SANCHO-GARNIER Hélène
SANY Jacques
SEGNARBIEUX François
SENAC Jean-Paul
SERRE Arlette
SIMON Lucien
SOLASSOL Claude
THEVENET André
VIDAL Jacques
VISIER Jean Pierre

Professeurs Emérites

ARTUS Jean-Claude
BLANC François
BOULENGER Jean-Philippe
BOURREL Gérard
BRINGER Jacques
CLAUSTRES Mireille
DAURES Jean-Pierre
DAUZAT Michel
DEDET Jean-Pierre
ELEDJAM Jean-Jacques
GUERRIER Bernard
JOURDAN Jacques

MARES Pierre
MAURY Michèle
MILLAT Bertrand
MAUDELONDE Thierry
MONNIER Louis
PREFAUT Christian
PUJOL Rémy
SULTAN Charles
TOUCHON Jacques
VOISIN Michel
ZANCA Michel

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

PU-PH de classe exceptionnelle

ALBAT Bernard - Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
ALRIC Pierre - Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
BACCINO Eric - Médecine légale et droit de la santé
BASTIEN Patrick - Parasitologie et mycologie
BONAFE Alain - Radiologie et imagerie médicale
CAPDEVILA Xavier - Anesthésiologie-réanimation
COLSON Pascal – Anesthésie-réanimation
COMBE Bernard - Rhumatologie
COSTA Pierre - Urologie
COTTALORDA Jérôme - Chirurgie infantile
COUBES Philippe – Neurochirurgie
COURTET Philippe – Psychiatrie d'adultes, addictologie
CRAMPETTE Louis - Oto-rhino-laryngologie
CRISTOL Jean Paul - Biochimie et biologie moléculaire
DAVY Jean Marc - Cardiologie
DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel - Anesthésiologie-réanimation
DELAPORTE Eric - Maladies infectieuses ; maladies tropicales
DEMOLY Pascal – Pneumologie, addictologie
DE WAZIERES Benoît - Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
DOMERGUE Jacques - Chirurgie générale
DUFFAU Hugues - Neurochirurgie
DUJOLS Pierre - Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
ELIAOU Jean François - Immunologie
FABRE Jean Michel - Chirurgie générale
FRAPIER Jean-Marc – Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
GUILLOT Bernard - Dermato-vénéréologie
HAMAMAH Samir-Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
HEDON Bernard-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
HERISSON Christian-Médecine physique et de réadaptation
JABER Samir-Anesthésiologie-réanimation
JEANDEL Claude-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
JONQUET Olivier-Réanimation ; médecine d'urgence
JORGENSEN Christian-Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
KOTZKI Pierre Olivier-Biophysique et médecine nucléaire
LANDAIS Paul-Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention
LARREY Dominique-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
LEFRANT Jean-Yves-Anesthésiologie-réanimation
LE QUELLEC Alain-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
MARTY-ANE Charles - Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MERCIER Jacques - Physiologie
MESSNER Patrick – Cardiologie
MONDAIN Michel – Oto-rhino-laryngologie
PELLISSIER Jacques-Médecine physique et de réadaptation
RENARD Eric-Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
REYNES Jacques-Maladies infectieuses, maladies tropicales
RIBSTEIN Jean-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
RIPART Jacques-Anesthésiologie-réanimation
ROUANET Philippe-Cancérologie ; radiothérapie
SCHVED Jean François-Hématologie; Transfusion
TAOUREL Patrice-Radiologie et imagerie médicale
UZIEL Alain -Oto-rhino-laryngologie
VANDE PERRE Philippe-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
YCHOU Marc-Cancérologie ; radiothérapie

PU-PH de 1^{re} classe

AGUILAR MARTINEZ Patricia-Hématologie ; transfusion
AVIGNON Antoine-Nutrition
AZRIA David -Cancérologie ; radiothérapie
BAGHDADLI Amaria-Pédopsychiatrie ; addictologie
BEREGI Jean-Paul-Radiologie et imagerie médicale
BLAIN Hubert-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
BLANC Pierre-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BORIE Frédéric-Chirurgie digestive
BOULOT Pierre-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

CAMBONIE Gilles -Pédiatrie
 CAMU William-Neurologie
 CANOVAS François-Anatomie
 CARTRON Guillaume-Hématologie ; transfusion
 CHAMMAS Michel-Chirurgie orthopédique et traumatologique
 CHANQUES Gérald – Anesthésie-réanimation
 CORBEAU Pierre-Immunologie
 COSTES Valérie-Anatomie et cytologie pathologiques
 CYTEVAL Catherine-Radiologie et imagerie médicale
 DADURE Christophe-Anesthésiologie-réanimation
 DAUVILLIERS Yves-Physiologie
 DE TAYRAC Renaud-Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale
 DEMARIA Roland-Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
 DEREURE Olivier-Dermatologie – vénéréologie
 DE VOS John – Cytologie et histologie
 DROUPY Stéphane -Urologie
 DUCROS Anne-Neurologie
 GARREL Renaud – Oto-rhino-laryngologie
 HAYOT Maurice - Physiologie
 KLOUCHE Kada-Réanimation ; médecine d'urgence
 KOENIG Michel-Génétiq ue moléculaire
 LABAUGE Pierre- Neurologie
 LAFFONT Isabelle-Médecine physique et de réadaptation
 LAVABRE-BERTRAND Thierry-Cytologie et histologie
 LAVIGNE Jean-Philippe – Bactériologie – virologie, hygiène hospitalière
 LECLERCQ Florence-Cardiologie
 LEHMANN Sylvain-Biochimie et biologie moléculaire
 LE MOING Vincent – Maladies infectieuses, maladies tropicales
 LUMBROSO Serge-Biochimie et Biologie moléculaire
 MARIANO-GOULART Denis-Biophysique et médecine nucléaire
 MATECKI Stéfan -Physiologie
 MEUNIER Laurent-Dermato-vénéréologie
 MOREL Jacques - Rhumatologie
 MORIN Denis-Pédiatrie
 NAVARRO Francis-Chirurgie générale
 PETIT Pierre-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
 PERNEY Pascal-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
 PRUDHOMME Michel - Anatomie
 PUJOL Jean Louis-Pneumologie ; addictologie
 PUJOL Pascal-Biologie cellulaire
 PURPER-OUAKIL Diane-Pédopsychiatrie ; addictologie
 QUERE Isabelle-Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
 SOTTO Albert-Maladies infectieuses ; maladies tropicales
 TOUITOU Isabelle-Génétiq ue
 TRAN Tu-Anh-Pédiatrie
 VERNHET Héléne-Radiologie et imagerie médicale

PU-PH de 2ème classe

ASSENAT Éric-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
 BERTHET Jean-Philippe-Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
 BOURDIN Arnaud-Pneumologie ; addictologie
 CANAUD Ludovic-Chirurgie vasculaire ; Médecine Vasculaire
 CAPDEVIELLE Delphine-Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
 CAPTIER Guillaume-Anatomie
 CAYLA Guillaume-Cardiologie
 COLOMBO Pierre-Emmanuel-Cancérologie ; radiothérapie
 COSTALAT Vincent-Radiologie et imagerie médicale
 COULET Bertrand-Chirurgie orthopédique et traumatologique
 CUVILLON Philippe-Anesthésiologie-réanimation
 DAIEN Vincent-Ophtalmologie
 DORANDEU Anne-Médecine légale -
 DUPEYRON Arnaud-Médecine physique et de réadaptation
 FAILLIE Jean-Luc – Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique, addictologie
 FESLER Pierre-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
 GAUJOUX Viala Cécile-Rhumatologie
 GENEVIEVE David-Génétiq ue
 GODREUIL Sylvain-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
 GUILLAUME Sébastien-Urgences et Post urgences psychiatriques -
 GUILPAIN Philippe-Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie

GUIU Boris-Radiologie et imagerie médicale
 HERLIN Christian – Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brulologie
 HOUEDE Nadine-Cancérologie ; radiothérapie
 JACOT William-Cancérologie ; Radiothérapie
 JUNG Boris-Réanimation ; médecine d'urgence
 KALFA Nicolas-Chirurgie infantile
 KOUYOUMDJIAN Pascal-Chirurgie orthopédique et traumatologique
 LACHAUD Laurence-Parasitologie et mycologie
 LALLEMANT Benjamin-Oto-rhino-laryngologie
 LE QUINTREC Moglie - Néphrologie
 LETOUZEY Vincent-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
 LONJON Nicolas - Neurologie
 LOPEZ CASTROMAN Jorge-Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
 LUKAS Cédric-Rhumatologie
 MAURY Philippe-Chirurgie orthopédique et traumatologique
 MILLET Ingrid-Radiologie et imagerie médicale
 MORANNE Olivier-Néphrologie
 NAGOT Nicolas-Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
 NOCCA David-Chirurgie digestive
 PANARO Fabrizio-Chirurgie générale
 PARIS Françoise-Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
 PASQUIE Jean-Luc-Cardiologie
 PEREZ MARTIN Antonia-Physiologie
 POUDEROUX Philippe-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
 RIGAU Valérie-Anatomie et cytologie pathologiques
 RIVIER François-Pédiatrie
 ROGER Pascal-Anatomie et cytologie pathologiques
 ROSSI Jean François-Hématologie ; transfusion
 ROUBILLE François-Cardiologie
 SEBBANE Mustapha-Anesthésiologie-réanimation
 SIRVENT Nicolas-Pédiatrie
 SOLASSOL Jérôme-Biologie cellulaire
 STOEIBNER Pierre – Dermato-vénéréologie
 SULTAN Ariane-Nutrition
 THOUVENOT Éric-Neurologie
 THURET Rodolphe-Urologie
 VENAIL Frédéric-Oto-rhino-laryngologie
 VILLAIN Max-Ophthalmologie
 VINCENT Denis -Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
 VINCENT Thierry-Immunologie
 WOJTUSCISZYN Anne-Endocrinologie-diabétologie-nutrition

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

1^{re} classe :

COLINGE Jacques - Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes

2^{ème} classe :

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila - Biochimie et biologie moléculaire

VISIER Laurent - Sociologie, démographie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale

1^{re} classe :

LAMBERT Philippe

2^{ème} classe :

AMOUYAL Michel

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale

CLARY Bernard

DAVID Michel

PROFESSEUR ASSOCIE - Médecine

BESSIS Didier - Dermato-vénéréologie

MEUNIER Isabelle – Ophthalmologie

MULLER Laurent – Anesthésiologie-réanimation

PERRIGAULT Pierre-François - Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence

ROUBERTIE Agathe – Pédiatrie

Maitres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

MCU-PH Hors classe

BOULLE Nathalie – Biologie cellulaire
CACHEUX-RATABOUL Valère-Génétique
CARRIERE Christian-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
CHARACHON Sylvie-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
FABBRO-PERAY Pascale-Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HILLAIRE-BUYS Dominique-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
GIANSILY-BLAIZOT Muriel – Hématologie, transfusion
PELLESTOR Franck-Cytologie et histologie
PUJOL Joseph-Anatomie
RICHARD Bruno-Thérapeutique ; addictologie
RISPAIL Philippe-Parasitologie et mycologie
SEGONDY Michel-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

MCU-PH de 1^{re} classe

BADIOU Stéphanie-Biochimie et biologie moléculaire
BOUDOUSQ Vincent-Biophysique et médecine nucléaire
BOURGIER Céline-Cancérologie ; Radiothérapie
BRET Caroline -Hématologie biologique
COSSEE Mireille-Génétique Moléculaire
GABELLE DELOUSTAL Audrey-Neurologie
GIRARDET-BESSIS Anne-Biochimie et biologie moléculaire
LAVIGNE Géraldine-Hématologie ; transfusion
LESAGE François-Xavier – Médecine et santé au travail
MATHIEU Olivier-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas-Neuroradiologie
MOUZAT Kevin-Biochimie et biologie moléculaire
PANABIERES Catherine-Biologie cellulaire
PHILIBERT Pascal-Biologie et médecine du développement et de la reproduction
RAVEL Christophe - Parasitologie et mycologie
SCHUSTER-BECK Iris-Physiologie
STERKERS Yvon-Parasitologie et mycologie
TUAILLON Edouard-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
YACHOUH Jacques-Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

MCU-PH de 2^{ème} classe

BERTRAND Martin-Anatomie
DE JONG Audrey – Anesthésie-réanimation
DU THANH Aurélie-Dermato-vénérologie
GALANAUD Jean Philippe-Médecine Vasculaire
GOUZI Farès-Physiologie
HERRERO Astrid – Chirurgie générale
JEZIORSKI Éric-Pédiatrie
KUSTER Nils-Biochimie et biologie moléculaire
MAKINSON Alain-Maladies infectieuses, Maladies tropicales
MURA Thibault-Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
OLIE Emilie-Psychiatrie d'adultes ; addictologie
PANTEL Alix – Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
PERS Yves-Marie – Thérapeutique, addictologie
SABLEWSKI Vanessa – Anatomie et cytologie pathologiques
THEVENIN-RENE Céline-Immunologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - Médecine Générale

Maitres de conférence de 1^{ère} classe

COSTA David

Maitres de conférence de 2^{ème} classe

FOLCO-LOGNOS Béatrice
OUDE-ENGBERINK Agnès

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES - Médecine Générale

GARCIA Marc
MILLION Elodie
PAVAGEAU Sylvain
REBOUL Marie-Catherine
SERAYET Philippe

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Maîtres de Conférences hors classe

BADIA Eric - Sciences biologiques fondamentales et cliniques

Maîtres de Conférences de classe normale

BECAMEL Carine - Neurosciences
BERNEX Florence - Physiologie
CHAUMONT-DUBEL Séverine - Sciences du médicament et des autres produits de santé
CHAZAL Nathalie - Biologie cellulaire
DELABY Constance - Biochimie et biologie moléculaire
GUGLIELMI Laurence - Sciences biologiques fondamentales et cliniques
HENRY Laurent - Sciences biologiques fondamentales et cliniques
LADRET Véronique - Mathématiques appliquées et applications des mathématiques
LAINE Sébastien - Sciences du Médicament et autres produits de santé
LE GALLIC Lionel - Sciences du médicament et autres produits de santé
LOZZA Catherine - Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques
MAIMOUN Laurent - Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé
MOREAUX Jérôme - Science biologiques, fondamentales et cliniques
MORITZ-GASSER Sylvie - Neurosciences
MOUTOT Gilles - Philosophie
PASSERIEUX Emilie - Physiologie
RAMIREZ Jean-Marie - Histologie
TAULAN Magali - Biologie Cellulaire

PRATICIENS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

CLAIRE DAIEN-Rhumatologie
BASTIDE Sophie-Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GATINOIS Vincent-Histologie, embryologie et cytogénétique
PINETON DE CHAMBRUN Guillaume-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
SUCHE François-Régis – Chirurgie générale
TORRE Antoine-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

Sommaire

Liste corps enseignant.....	3
Remerciement.....	11
Liste des abréviations.....	12
Introduction.....	14
I- Généralité.....	17
A/ La Protéine C réactive.....	17
1/ Historique.....	17
2/ Structure.....	17
3/ Cinétique.....	18
4/ Rôle.....	19
5/ Fiabilité du biomarqueur.....	20
6/ Variation de concentration.....	20
a/ Impact des traitements sur la CRP.....	20
b/ Variation de la CRP dans les états pathologiques.....	21
c/ Etats non pathologiques.....	21
B/ Description des appareils à CRP capillaire.....	22
1/ Type CRP capillaire.....	22
a) Dispositifs quantitatifs.....	22
b) Dispositifs semi-quantitatifs.....	25
2/ Fiabilité des tests de CRP capillaire.....	27
a/ Précision des dispositifs semi-quantitatifs.....	27
b/ Précision des dispositifs quantitatifs.....	28
C/ Utilisation de la CRP capillaire en pratique.....	28
1/ Pneumopathie.....	28
2/ Sinusite.....	30
3/ Angine.....	30
D/ Avantages et inconvénients potentiels de la CRP capillaire.....	31
1/ Avantages.....	31
2/ Limites.....	32
E/ Remboursement en Europe.....	32
F/ Facteur économique.....	34
1/ Coût économique.....	34
2/ Projection d'une utilisation généralisée de la CRP capillaire.....	35
3/ Etat des lieux au Royaume-Uni.....	37
G/ Résistance aux antibiotiques en Europe.....	38
H/ Utilisation CRP capillaire en France.....	41
1/ Généralité.....	41
2/ Freins à l'utilisation.....	41
a/ par le médecin généraliste.....	41
b/ par le laboratoire d'analyse médicale.....	41
3/ Promouvoir la CRP capillaire en France.....	42
II. Matériels et méthodes.....	43
A/ Conception de l'étude et des participants.....	43
1/ Critère d'inclusion.....	43
2/ Critères d'exclusion.....	43
3/ Procédures.....	44
4/ Durée de l'étude.....	44
5/ Critères de jugement.....	44
6/ Recrutement des médecins.....	45

a/ Médecins ambulatoires.....	45
b/ Centre hospitalier de Béziers.....	45
7/ Regroupement informations.....	46
8/ Méthodologie statistique.....	46
9/ Equipement utilisé.....	47
a/ Aux urgences pédiatriques.....	47
i/ Description du prélèvement.....	47
ii/ Limitation du test.....	48
b/ Equipement ambulatoire.....	49
III. Résultats.....	50
A/ Résultats dans le centre hospitalier.....	50
1/ Caractéristique de la population.....	50
2/ Répartition des valeurs de la CRP capillaire.....	51
3/ Répartition des symptômes cliniques accompagnant la fièvre.....	52
4/ Répartition par valeurs de la température.....	52
5/ Répartition selon la durée de la fièvre.....	53
6/ Examens complémentaires.....	55
7/ Les hospitalisations.....	57
8/ Antibiothérapie.....	58
B/ Résultats en ambulatoire.....	60
1/ Caractéristiques de la population.....	60
2/ Répartition des valeurs de la CRP capillaire.....	61
3/ Répartition des symptômes cliniques accompagnant la fièvre.....	62
4/ Répartition par valeurs de la température.....	62
5/ Répartition selon les durées de fièvre.....	63
6/ Répartition des examens complémentaires.....	65
7/ Les hospitalisations.....	67
8/ Antibiothérapie.....	68
Discussion	72
A/ Fièvre.....	73
B/ Antibiothérapie.....	73
C/ Examen complémentaire	73
D/ Hospitalisation	74
E/ Symptômes	74
F/ Biais.....	75
G/ Projection d'une utilisation généralisée de la CRP capillaire à Béziers.....	75
Conclusion.....	76
Recommandations proposées.....	78
Bibliographie.....	80
Annexes.....	89
Résumé.....	99

Remerciement

Je tiens tout d'abord à remercier mon directeur de thèse, le Docteur Callamand Pierre, qui m'a motivé pour rédiger cette thèse.

Je remercie chaleureusement les membres du jury qui m'ont fait l'honneur d'accepter ce rôle : le Professeur Philippe Lambert, le docteur Eric Jeziorski et le Docteur Lognos Folco Béatrice.

Un grand merci au Docteur Fille Alexandre qui m'a toujours inspiré et soutenu pour faire ce magnifique métier.

Un grand merci au Docteur Fraison Jean Baptise pour sa relecture attentive, ses précieux conseils, ses qualités pédagogiques et sa gentillesse.

Un grand merci au Dr Boucher Flavien de m'avoir tant appris.

Un grand merci au Docteur Kahoula Grissa pour sa bonne humeur et ses ondes positives.

Je remercie aussi tout le service de pédiatrie du centre hospitalier de Béziers, toutes les infirmières, puéricultrices, aides-soignants, internes...

Un grand merci à tous les médecins et pédiatres et patients ayant participé à ma thèse.

Un énorme remerciement à mon ami Mickaël pour sa relecture et ses connaissances mathématiques.

Merci également à ma famille, à mes parents qui m'ont toujours soutenu et aidé durant mes études, à ma sœur qui m'a toujours donné de son temps pour m'aider, à mon frère qui m'a toujours fait relativiser pour ne pas oublier les priorités de la vie.

Je n'aurais pas pu mener à bien ce travail sans l'amour et le soutien de ma femme Camille qui m'a toujours épaulé, soutenu et calmé dans les moments de stress.

A ma belle famille et ses bons repas...et sa gentillesse, un grand merci.

A ma belle-mère pour sa relecture, ses conseils toujours utiles et sa bienveillance envers moi.

A ma sœur de coeur Rebecca, qui m'a toujours tiré vers le haut durant mes études, qui m'a permis de devenir l'homme que je suis.

Je vous remercie tous de tout mon cœur.

Liste des abréviations

AEG : Altération de l'Etat Général

ACR : Rapport albuminurie/créatinurie

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

ATB : Antibiotique

ARA : Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine

BU : Bandelette Urinaire

C3G : Céphalosporine de troisième Génération

CRP : Protéine C Réactive

CSP : Code de Santé Publique

DDJ : Dose Définie Journalière

ECBU : Examen Cytobactériologique des Urines

ECDC : de l'anglais « European Centre for Disease Prevention and Control » : Centre Européen de Contrôle des Maladies

ESAC : de l'anglais « European Surveillance of Antimicrobial Consumption » : programme européen de surveillance et de la consommation des antibiotiques

HAS : Haute Autorité de Santé

Ht : Hématocrite

IDE : Infirmière Diplômée d'Etat

i-FOB Turbidimetric : kit immunoturbidimétrique pour la quantification de l'hémoglobine humaine dans les selles humaines

IL6 : l'Interleukine 6

L : Litre

IR : Infections Respiratoires

MG : Médecins Généralistes

Mg : Milligrammes

Micro CRP/CRP capillaire/CRP en micro-méthode/ TDR CRP : Méthode de dosage rapide de la CRP en prélèvement capillaire

NC : Nitrocellulose

NFS : Numération Formule Sanguine

NICE : de l'anglais « National Institute for health and Care Excellence » : organisme public dépendant du ministère de la Santé du Royaume-Uni, publiant des recommandations

ORL : Oto-Rhino-Laryngologie

PCT : Procalcitonine

PNN : Polynucléaires Neutrophiles

PO : Per Os

POCT : de l'anglais « Point of care testing » : réalisé au chevet du patient

QALY : de l'anglais Quality-Adjusted Life Year : représente une année de vie en bonne santé

RAB : Résistance aux Antibiotiques

ROSP : Rémunération sur Objectifs de Santé Publique

RP/Rx : Radiographie Pulmonaire/ Radiographie

SARM : Staphylococcus aureus résistant à la méthicilline

Se : Sensibilité

Sp : Spécificité

TNF : de l'anglais « Tumor Necrosis Factor » : facteur de nécrose tumorale

TDR : Test de Diagnostic Rapide

TRC : Temps de Recoloration Cutané

U-Albumin : Microalbuminurie

Ul : microlitre

U.E : Union Européenne

VPN: Valeur Prédicative Négative

VPP : Valeur Prédicative Positive

Introduction

La consommation mondiale d'antibiotique a augmenté de 65 % entre 2000 et 2015, passant de 21 milliards de doses journalières à 35 milliards ⁽¹⁾. L'utilisation massive et inappropriée d'antibiotiques a malheureusement abouti à l'émergence de souches bactériennes résistantes. Ce phénomène devient un problème de santé publique ⁽²⁾. On trouve notamment une antibiorésistance accrue dans les pays pauvres d'Asie du Sud-Est, pays où les antibiotiques sont en vente libre et consommés de manière accrue ⁽³⁾. Les pays riches comme la France sont aussi touchés avec l'augmentation dangereuse du SARM (Staphylococcus aureus résistant à la méthicilline) ⁽⁴⁾.

En France, durant l'année 2017, ce sont environ 760 tonnes d'antibiotiques qui ont été prescrites aux patients, dont 93 % prescrites par des médecins ambulatoires ⁽⁵⁾. Dans près de 70 % des cas, cette prescription relevait d'une infection ORL ou d'une infection des voies respiratoires basses ⁽⁶⁾. Dans ce contexte de surutilisation de traitement antibactérien, de nombreuses souches bactériennes sont devenues résistantes et très peu d'alternatives existent. On peut notamment évoquer les entérobactéries qui sont devenues résistantes aux céphalosporines de troisième génération (C3G), ou l'augmentation de la résistance des Escherichia coli qui était de 2 % en 2007, et qui se retrouve à 10 % en 2017 ⁽⁷⁾.

Cette antibiorésistance a conduit à une augmentation de la mortalité liée aux infections ainsi qu'une difficulté supplémentaire pour l'équipe médicale dans la prise en charge des patients. La mortalité liée à cette résistance est très difficile à estimer, du fait du peu d'études dans la littérature qui abordent ce problème ⁽⁸⁾. En Europe, le nombre d'infections lié à ces bactéries multirésistantes est estimé à 400 000 avec environ 25 000 décès en 2007 ⁽⁹⁾. Les prévisions de décès dans le monde liées à l'antibiorésistance seraient de 10 millions en 2050 ⁽⁸⁾. Les données internationales sont similaires aux données françaises, et suggèrent là encore une prépondérance des infections respiratoires qui représentent environ 60 % de la prescription d'antibiotique en soins ambulatoires alors que bien souvent, la plupart de ses infections sont virales ⁽¹⁰⁾.

Une grande partie de ses infections se retrouve notamment dans la population pédiatrique, où la fièvre représente près de la moitié des motifs de consultations chez les moins

de deux ans ⁽¹¹⁾. La haute autorité de santé définit la fièvre « par une élévation de la température centrale au-dessus de 38 °C, en l'absence d'activité physique intense, chez un enfant normalement couvert, dans une température ambiante tempérée » ⁽¹²⁾. La fièvre est à nuancer de l'hyperthermie qui correspond à une accumulation de chaleur exogène, non produite par le corps ⁽¹³⁾.

Selon certaines études, moins de 8 % des enfants âgés de 3 à 36 mois ayant une température supérieure ou égale à 39° seraient atteints d'une infection bactérienne définie comme la présence d'une bactérie dans une hémoculture ⁽¹⁴⁾.

Cependant, en pédiatrie, il est très difficile de déterminer avec certitude si une infection est d'origine bactérienne ou virale uniquement sur un interrogatoire et un examen clinique complet en dehors de cas comme l'angine du fait de l'existence de test « strepta test ® » qui confirment la présence de bactérie. Les enfants de moins de 3 ans ont 3 fois plus de prescriptions antibiotiques du fait de l'incertitude diagnostique ⁽¹⁵⁾.

Pour pallier à ce doute, l'utilisation d'un biomarqueur tel que la protéine C réactive peut être utilisé pour aider le médecin dans sa prise en charge afin de préciser le type d'infection ⁽¹⁶⁾. En effet, les médecins libéraux sont les plus gros prescripteurs de bilans médicaux, le dosage de CRP est demandé plus de vingt millions de fois par an en laboratoire avec un coût de 54 millions d'euros. Les bilans pédiatriques (moins de 18 ans) représentent seulement 2 % de tous les bilans ⁽¹⁷⁾.

La protéine C réactive (CRP) est une protéine synthétisée lors des phases aiguës de processus inflammatoire par les cellules hépatiques. La valeur diagnostique de cette protéine est supérieure à celle de la vitesse de sédimentation des érythrocytes et supérieure ou égale à celle de la numération des globules blancs, avec des sensibilités et spécificités comparables allant de 70 à 86 % ⁽¹⁸⁻²⁰⁾. Sa valeur prédictive positive (VPP) est de 66 % et sa valeur prédictive négative (VPN) de 76 % pour un seuil à 100 mg/L ⁽²¹⁾. L'interprétation des leucocytes a perdu de son intérêt du fait de la diminution de la bactériémie à pneumocoque depuis les vaccins anti-pneumococciques ⁽²¹⁻²⁸⁾.

Toutefois, il n'existe pas de valeur seuil de CRP pouvant affirmer ou infirmer une infection bactérienne et il existe certains inconvénients à demander un dosage de protéine C réactive en laboratoire.

Effectivement, le prélèvement sanguin est invasif et le résultat ne peut être donné dans l'immédiat, il faut attendre plusieurs heures avant d'avoir le résultat définitif.

De plus, dans la population pédiatrique les prélèvements sanguins sont vécus comme un des éléments les plus traumatisants dans la pratique médicale ⁽³⁰⁻³¹⁾.

En accord avec le plan d'alerte nationale sur les antibiotiques 2011–2016 ⁽³¹⁾, et afin de s'affranchir des limites du prélèvement veineux de la CRP, des tests de diagnostic rapide par protéine C réactive (TDR CRP) sont utilisés. Ces tests sont réalisables au chevet du patient et ont le net avantage de fournir un résultat en quelques minutes. Le TDR CRP est utilisé à la fois en service d'urgence hospitalière et en médecine ambulatoire.

Nous avons émis l'hypothèse que les TDR CRP au cours des consultations de médecine générale et de pédiatrie ont un intérêt, quelle que soit la spécialité médicale.

Afin de confirmer ou infirmer cette hypothèse, une étude comparative a été menée sur les différentes stratégies de prise en charge des enfants fébriles appuyées par la CRP capillaire. Le TDR CRP sera défini par le terme « CRP capillaire » tout au long de ce travail.

I- Généralité

A/ La Protéine C réactive

1/ Historique

La protéine C réactive a été découverte en 1930 par Tillet Swing et Francis Jr. Elle doit son nom aux circonstances de sa découverte puisqu'elle a été identifiée pour la première fois dans le sérum de patients présentant des anticorps réagissant contre le polysaccharide C du *Streptococcus Pneumoniae* ⁽³²⁾.

2/ Structure

La protéine C réactive est constituée de cinq pentamères identiques d'environ 23 kdalton (Figure 1), qui sont associés de manière non-covalentes et disposés de façon symétrique autour d'un pore central. Le terme « pentraxine » a été utilisé pour décrire cette famille de protéine. Le gène responsable de la synthèse de la CRP est situé sur le chromosome 1, des mutations existent et un polymorphisme explique la variabilité interindividuelle des taux de CRP ⁽²⁹⁾⁽³⁰⁾.

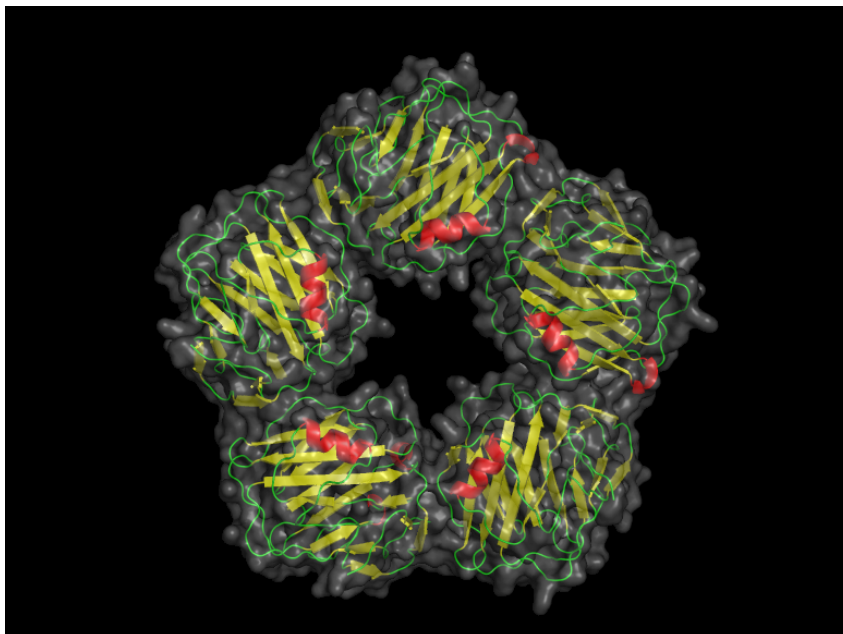


Figure 1 : Structure moléculaire de la CRP
(Source : https://fr.wikipedia.org/wiki/Protéine_C_réactive)

3/ Cinétique

Chez les patients sains, la concentration normale de protéine C réactive varie entre 0,8 mg/L et 5 mg/L. Sa concentration augmente très rapidement dans les heures qui suivent une maladie infectieuse ou immunologique, notamment par la stimulation des monocytes et des macrophages à produire de l'interleukine 6 (figure 2). Les IL-6 favorisent la synthèse de l'ARNm, augmentant ainsi la production des protéines de la phase aiguë, dont la CRP. Celle-ci atteint des taux pathologiques dans les six heures suivant le début d'une infection avec un maximum entre 48 et 72 heures. Les taux doublent environ toutes les huit heures et restent élevés tant que l'inflammation persiste. Après la résolution de la pathologie, les taux diminuent rapidement pendant environ huit heures. Toutefois, il n'y a pas de différence significative entre les valeurs de CRP en cas d'infection bactérienne ou virale si l'infection est présente depuis moins de 12 heures. Cette différence devient significative après 12 heures de fièvre, et encore plus significative après 24 heures de fièvre. Le délai d'apparition de la fièvre est donc un élément essentiel pour interpréter un taux de CRP, particulièrement chez l'enfant⁽³⁴⁾.

La PCT (procalcitonine) est un biomarqueur plus précoce que la CRP. En effet lors d'une infection bactérienne (sepsis) l'élévation de la procalcitonine se fait dès la 3^{ème} heure (figure 2).

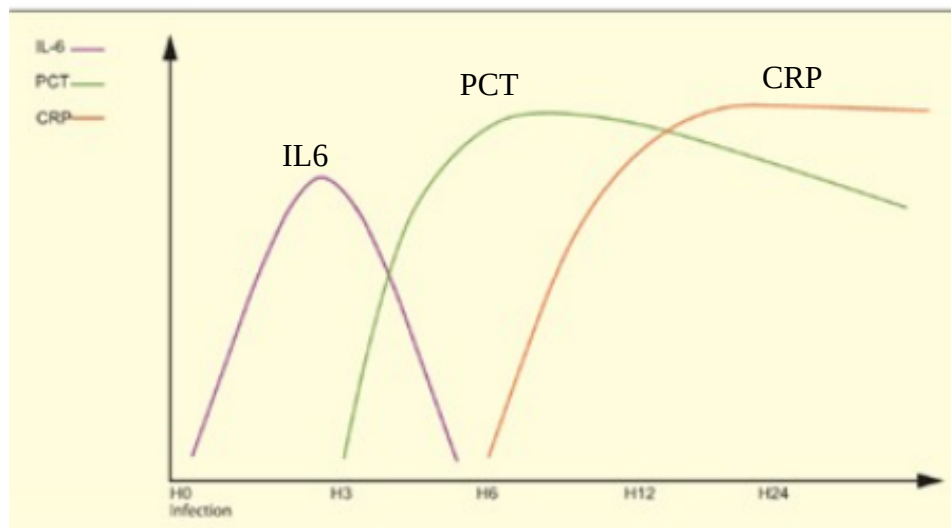


Figure 2 : Cinétique d'évolution de la concentration plasmatique des protéines inflammatoires en période infectieuse
(Source : <http://resuval.free.fr>)

4/ Rôle

En présence de calcium, la CRP se lie aux tissus endommagés grâce aux antigènes nucléaires et à certains organismes. La CRP a un rôle dans le système immunitaire inné. Comme les IgG, elle active le complément en se liant aux récepteurs Fc γ et permet l'opsonisation de différents agents pathogènes pour faciliter leur phagocytose (figure 3). L'interaction de la CRP avec les récepteurs Fc conduit à la génération de cytokines pro-inflammatoires. Contrairement aux IgG, qui reconnaissent spécifiquement des épitopes antigéniques distincts, la CRP reconnaît des molécules altérées et du non-soi via la reconnaissance de forme. La CRP agit donc comme une molécule de surveillance de certains agents pathogènes. Cette reconnaissance permet une défense précoce par l'activation du système immunitaire adaptatif humoral ⁽³⁵⁾.

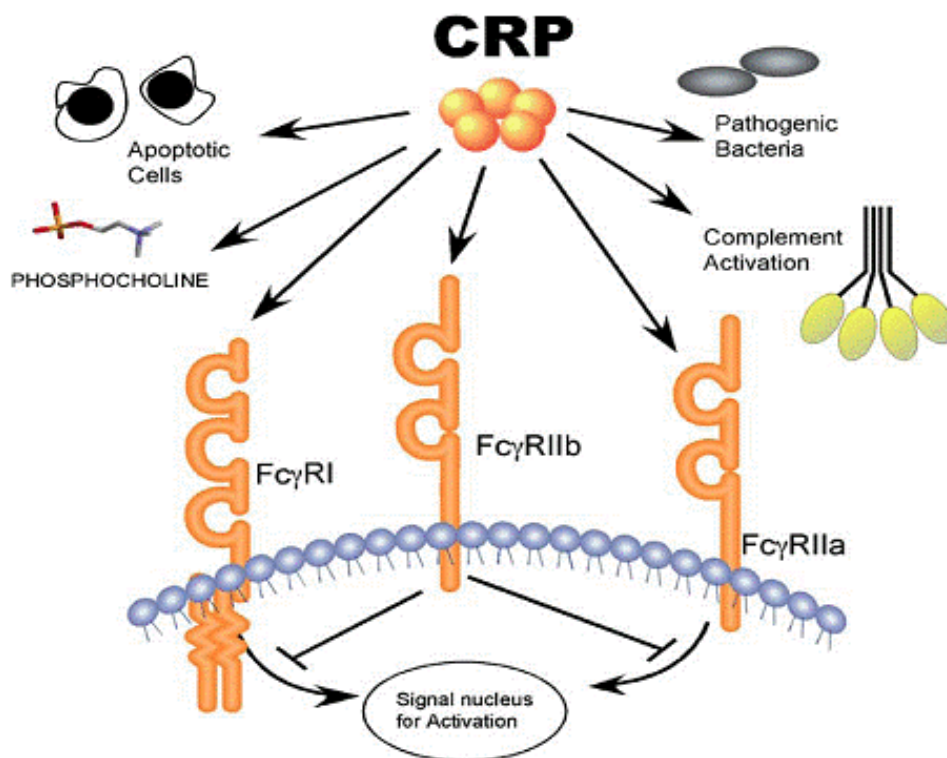


Figure 3 : Cascade de réactions inflammatoires : ligands de la CRP
(Source : <https://www.semanticscholar.org/paper/C-reactive-protein>)

5/ Fiabilité du biomarqueur

Le biomarqueur CRP a une bonne sensibilité pour diagnostiquer les processus inflammatoires, mais sa spécificité est faible ⁽³⁶⁾. Les recommandations ne permettent pas d'établir une prise en charge des infections en fonction du taux de CRP. Seul le Royaume-Uni maintient des recommandations selon les taux de CRP dans les infections respiratoires basses.

Les concentrations de CRP inférieures à 40 mg/L sont généralement associées à des infections virales (sauf grippe et fièvre hémorragique). Lors d'infections bactériennes, elles augmentent généralement entre 50 et 200 mg/L hors antibiothérapie ⁽³⁷⁾. Pourtant, aucun seuil valide de CRP n'a été trouvé pour distinguer de façon certaine une infection bactérienne d'une infection virale ⁽³⁸⁾. Les études de *Lagerstrom et al*, ont conclu que la CRP prise isolément n'était pas suffisamment sensible pour éliminer une infection bactérienne ⁽³⁹⁾.

6/ Variation de concentration

La concentration normale de la CRP est inférieure à 5 mg/L chez les patients non-malades. Cette concentration ne varie pas selon l'âge des patients, mais varie selon certains traitements et pathologies ⁽³²⁾ :

a/ Impact des traitements sur la CRP

- Inhibiteurs de la cyclooxygénase (aspirine et AINS)
- Inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire (clopidogrel, abciximab)
- Agents hypolipémiant (statines, ézetimibe, fénofibrate, niacine, régimes alimentaires: l'effet hypotrophique des statines sur la CRP est plus prononcé que leur effet hypolipémiant. L'effet de l'atorvastatine sur la CRP semble être lié à la dose. La diminution du taux de CRP est susceptible de contribuer à l'évolution favorable du traitement par les statines et qui pourrait limiter la formation accélérée d'athérome dans les vascularites).
- Antagonistes bêta-adrénorécepteurs et antioxydants (vitamine E et C).

- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (ramipril, captopril, fosinopril : réduisent les taux sériques de CRP; tandis que l'énalapril et le trandolapril n'ont pas montré d'effet similaire).
- Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) (valsartan, irbésartan, olmésartan, telmisartan : réduisent considérablement les taux sériques de CRP. Les résultats avec d'autres ARA (losartan et candésartan) étaient non significatifs.
- Les traitements antidiabétiques (rosiglitazone et pioglitazone) réduisent les taux de CRP, mais ce n'est pas le cas pour l'insuline.
- Bloqueur de l'IL6 (tocilizumab) diminue le taux de CRP dans les infections
- La prise de pilule œstroprogestative

b/ Variation de la CRP dans les états pathologiques

La valeur de la CRP est augmentée durant les pathologies suivantes ⁽⁴¹⁾:

- Infections : virale ou bactérienne (élévation moindre dans une infection virale)
- Hépatopathies (élévation moindre dans la cirrhose)
- Maladies inflammatoires systémiques : rhumatisme, certaines maladies auto-immunes et des vascularites
- Post-opératoire
- Processus cancéreux
- Thrombose veineuse
- Poussée arthrosique

c/ Etats non pathologiques

Le taux de CRP peut être amené à augmenter dans des cas non liés à des pathologies ⁽⁴²⁾ :

- Grossesse
- Tabagisme
- Obésité ⁽⁴³⁾

- Sédentarité
- Trouble du sommeil
- Dépression

B/ Description des appareils à CRP capillaire

1/ Type CRP capillaire

Il existe deux types d'appareils à CRP capillaire : les dispositifs quantitatifs et semi-quantitatifs (appareils répertoriés dans l'annexe A). Le premier système de CRP capillaire quantitatif QuikRead® a été distribué en 1993. Par la suite, d'autres fabricants ont commercialisé d'autres tests. Le premier dispositif à CRP capillaire semi-quantitatif (FebriDx®) a été lancé en 2014.

a) Dispositifs quantitatifs

Ces dispositifs comprennent un kit de test (emballé dans un sachet d'aluminium à usage unique) et un analyseur dont le poids et la taille varient en fonction des modèles. Le dispositif Afinion AS100™ sera pris pour exemple (figure 4).



Figure 4 : Exemple kit de test CRP capillaire quantitatif Afinion™ avec analyseur
(Source : <https://www.alere.com/>)

Les dispositifs quantitatifs ont besoin d'une petite quantité de sang total, de plasma ou de sérum (figure 5). Les résultats sont exprimés en milligramme par litre. Certains analyseurs peuvent être combinés avec d'autres tests, en complément de la CRP (analyse de sang occulte dans les selles, microalbuminurie, hémoglobine glyquée, rapport albuminurie/créatininurie, D-dimères, lipoprotéines A, globules blancs, hématocrite et hémoglobine).



- Etape 1 : Nettoyer la zone de piqûre (doigt) avec un désinfectant. Piquer le doigt avec une lancette. Prélever quelques microlitres de sang avec le capillaire.
- Etape 2 : Insérer le capillaire dans la cassette.
- Etape 3 : Insérer le mélange dans l'analyseur. Attendre une minute pour avoir les résultats.

Figure 5 : Etapes de réalisation test CRP capillaire quantitative avec appareil Afinion AS100™
 (Source : <https://www.alere.com>)

Les tests quantitatifs ont été développés pour la détection sensible et rapide de biomarqueurs. Ils fournissent une valeur chiffrée et précise. Le kit de test est composé d'une cassette en plastique qui contient une membrane de nitrocellulose poreuse recouverte d'anticorps anti-CRP capturant la CRP et d'un tampon absorbant (composition détaillée de la cassette Afinion™ en annexe B). L'échantillon de sérum prélevé se mélange à un complexe anticorps-marqueurs présent dans la cassette (figure 6). Ce complexe formé est alors capturé par les anticorps présents dans la membrane de nitrocellulose. Après une simple étape de lavage, les immunocomplexes sandwich à trois composants formés peuvent être directement visualisés par l'analyseur⁽²⁵⁾ mais chaque dispositif a ses spécificités.

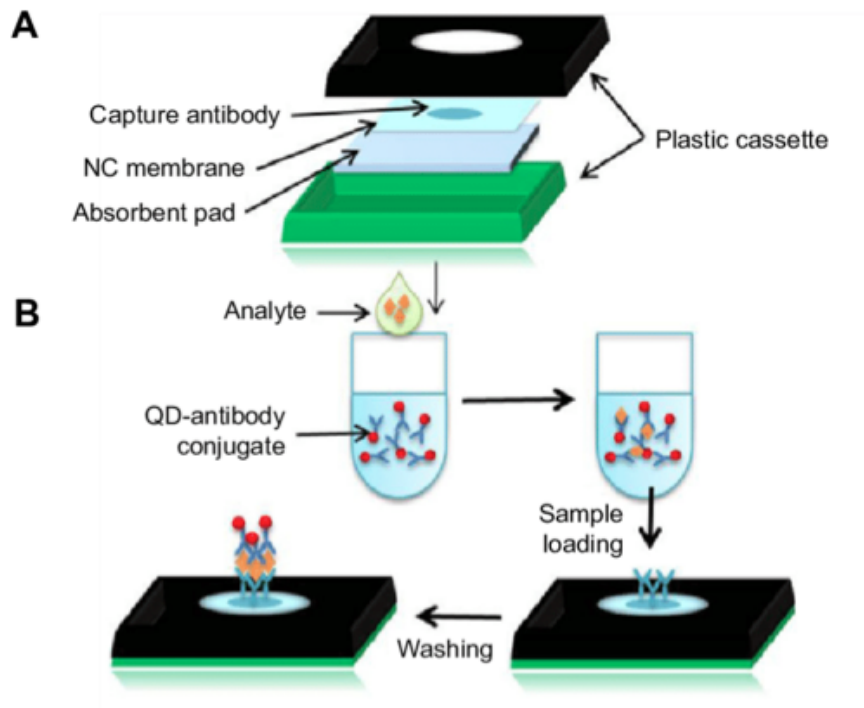


Figure 6 : Illustration schématique du test d'immunofiltration des appareils quantitatifs
 (Source : <https://www.researchgate.net/>)

L'annexe A présente les caractéristiques des 12 appareils de CRP quantitatifs 3 semi-quantitatifs commercialisés en Europe, qui ont été jugés pertinents à cette évaluation. Les données du tableau proviennent des fabricants et de revues de la littérature ⁽⁴⁵⁻⁴⁷⁾.

b) Dispositifs semi-quantitatifs

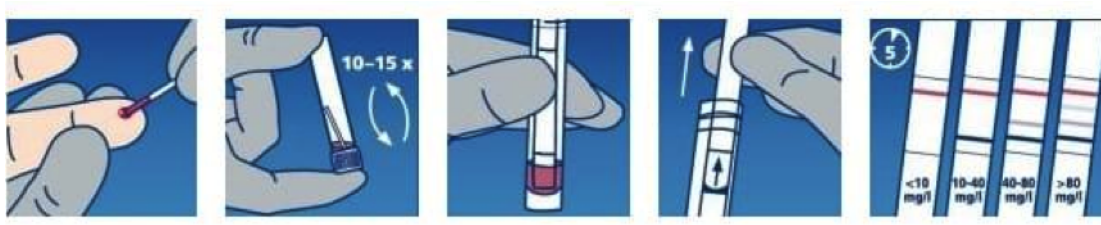
Ces dispositifs comprennent une bandelette à usage unique, un tube contenant une solution tampon et un capillaire. Le dispositif ACTIM CRP® sera pris comme exemple (figure 7).



Figure 7 : Kit test CRP capillaire semi-quantitatif Actim CRP®

Les méthodes de test semi-quantitatif ne nécessitent pas d'analyseur. Elles n'indiquent donc pas une valeur précise de la CRP. Une petite quantité de sang prélevé est appliquée directement sur le capillaire puis insérée dans le tube contenant le tampon de dilution (figure 8). La bandelette est ensuite incorporée dans la solution tampon puis fournit ensuite une indication du taux de CRP. Les valeurs sont classées par seuils : 0-10 mg/L, 10-40 mg/L, 40-80 mg/L et > 80 mg/L. Le principe de ces tests est immuno-chromatographique. Plus le nombre de lignes est élevé, plus la concentration de CRP contenue au sein de l'échantillon sera importante (figure 8)

(48)



- Etape 1 : Prélever quelques microlitres (10 uL) de sang capillaire à l'aide de la lancette et du capillaire fourni dans le coffret.
- Etape 2 : Insérer le capillaire dans le tube contenant la solution tampon. Fermer le bouchon et secouer pendant quelques secondes.
- Etape 3 : Insérer la bandelette dans le tube pendant quelques secondes.
- Etape 4 : Retirer la bandelette et la poser dans une surface plane afin de lire les résultats.
- Etape 5 : Patienter cinq minutes pour la lecture du résultat.

Figure 8 : Réalisation test semi-quantitatif
 (Source : <https://www.medixbiochemica.com>)

2/ Fiabilité des tests de CRP capillaire

Plusieurs études ont permis de fournir des informations sur les performances analytiques des appareils quantitatifs ⁽⁴⁵⁻⁵⁰⁾ : il est à noter que les études incluses avaient des risques élevés de biais dans un certain nombre de domaines. Les publications concernant les performances analytiques des dispositifs quantitatifs et semi-quantitatifs variaient considérablement en terme de conception d'étude. Ces études étant le plus souvent financées par les firmes industrielles avaient des conflits d'intérêts.

a/ Précision des dispositifs semi-quantitatifs

A ce jour, seulement 2 études ont évalué les dispositifs semi-quantitatifs. Leurs performances par rapport au test de référence (test en laboratoire avec analyse standard) ont été jugées de moyenne à correcte pour le test ACTIM CRP® ⁽⁵⁰⁻⁵¹⁾ et moyenne pour le test Cleartest®. L'écart de mesure en pourcentage entre le test standard de CRP et le test semi-quantitatif se situait entre 27 % et 35 % pour le test ACTIM CRP®, et entre 33 % et 39 % pour le test Cleartest®. La précision du test diminue si le test est analysé trop tardivement. Il doit être interprété 5 minutes après sa réalisation.

b/ Précision des dispositifs quantitatifs

La majorité des études réalisées en laboratoire suggèrent des performances acceptables pour tous les appareils quantitatifs. Par rapport à la technique standard, la plupart des dispositifs avaient des niveaux de précision acceptables (6 à 20% d'écart de précision) ⁽⁵²⁾.

Lorsqu'ils sont utilisés en ambulatoire, les données concernant l'exactitude et la précision sont beaucoup plus variables. La précision est négativement impactée lorsque l'appareil est utilisé en cabinet par des professionnels de santé non formés. Très peu de données sont disponibles sur la précision dans le cadre des soins primaires. Ces données sont résumées dans l'annexe A. Une précision acceptable a été signalée pour le QuikRead ® 101, tandis que le Smart Eurolyser et le dispositif ichroma TM avaient des résultats incohérents ⁽⁵³⁻⁵⁹⁾.

Quatre études ont fourni une comparaison directe de plusieurs appareils, en laboratoire et en cabinet ⁽⁶⁰⁻⁶¹⁾. Le dispositif Afinion TM a été le dispositif préféré des professionnels de santé grâce à ses performances analytiques et sa facilité d'utilisation, à la fois en laboratoire et en cabinet ⁽⁴⁷⁾.

C/ Utilisation de la CRP capillaire en pratique

Les principales études concernant la CRP capillaire ont été effectuées sur les pathologies infectieuses des voies ORL et des voies respiratoires basses. Ces infections sont souvent à l'origine de prescription d'antibiotique injustifiée, car elles sont pour la plupart d'origine virale.

1/ Pneumopathie

Des algorithmes clinico-biologiques ont été développés pour influencer la prise en charge médicale selon les résultats de la CRP capillaire et de la clinique. Ainsi au Royaume-Uni, les recommandations du N.I.C.E (National Institute for Health and Care Excellence) pour la prise en charge de la pneumonie incluent la CRP capillaire ⁽⁶²⁾ lorsque la clinique seule ne permet pas de différencier une atteinte virale d'une atteinte bactérienne.

Les recommandations du NICE sont (figure 9) :

- Pas d'antibiotique si la CRP capillaire est inférieure à 20 mg/L
- Antibiothérapie différée (antibiotique seulement si les symptômes s'aggravent) si la concentration de CRP capillaire est comprise entre 20 mg/L et 100 mg/L (cette pratique est très courante au Royaume-Uni, beaucoup moins en France)
- Antibiothérapie si la concentration de CRP capillaire est supérieure à 100 mg/L

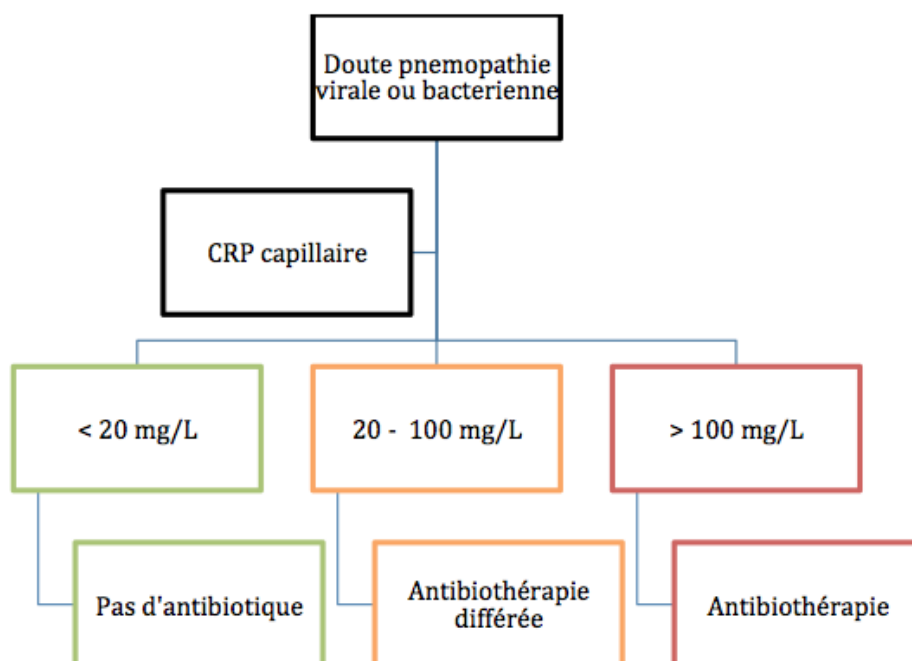


Figure 9 : Recommandations NICE : utilisation de la CRP capillaire chez les patients présentant une infection des voies respiratoires inférieures

Dans les publications, la population étudiée est adulte. Peu d'études évaluent l'application de ces recommandations dans la population pédiatrique.

Il y a une nette différence avec la population adulte, car les études analysant la population pédiatrique avec une infection pulmonaire bactérienne, ont trouvé des taux moyens de CRP entre 24 et 32 mg/L ⁽⁶³⁻⁶⁶⁾.

Néanmoins, toutes ces études ont conclu que l'utilisation de la CRP capillaire permettait une réduction de prescription d'antibiotiques même si certaines d'entre elles n'étaient pas toujours significatives ⁽⁵³⁻⁵⁶⁾.

Ces études soulignent l'importance de l'examen clinique car des infections graves étaient parfois associées à des taux bas de CRP (5 mg/L), en particulier dans les premiers stades de la maladie ⁽³⁹⁾. En pédiatrie, un seuil de positivité de 20 mg/L a été trouvé dans ces études pour évoquer une infection bactérienne ⁽⁶⁸⁻⁶⁹⁾. Pour les infections bactériennes graves, la valeur seuil était de 40 mg/L ⁽⁶⁹⁾, et si supérieure à 50 mg/L on devait suspecter un choc septique ⁽⁷⁰⁾⁽⁷¹⁾.

Ainsi le médecin ne doit pas interpréter un résultat de CRP capillaire isolément, car la majorité des critères de gravité sont cliniques (extrémités froides, pâles ou cyanosées, allongement du temps de recoloration cutané (TRC) au-delà de 3 secondes, teint gris, peau marbrée, tachycardie plus élevée que ne le voudrait l'élévation thermique) ⁽⁷²⁾. Lorsqu'ils sont utilisés en combinaison, les tests de CRP capillaire peuvent augmenter la spécificité du jugement clinique ⁽⁴³⁾⁽⁴⁷⁾⁽⁷⁴⁻⁷⁶⁾.

2/ Sinusite

Deux études évaluent l'utilité des tests de CRP capillaire dans le diagnostic de sinusite aiguë, elles ont fourni des preuves limitées à leur utilisation. Les deux études ont identifié un seuil bas (10 et 17 mg/L) qui peut être utile pour exclure la sinusite bactérienne ⁽⁷⁷⁾. Mais, il n'existe pas de recommandations pour la prise en charge de la sinusite, appuyée de la CRP capillaire.

En effet, les recommandations d'infectiologie française préconisent un traitement antibiotique devant le diagnostic de sinusite chez l'enfant ⁽⁷⁸⁾.

3/ Angine

Quatre études ont été publiées entre 1999 et 2014 par *Calvino et al*, prouvant le non intérêt de la CRP capillaire dans le diagnostic d'angine bactérienne ⁽⁷⁹⁾. En utilisant la culture pharyngée (Strepta test®) comme référence, il n'y avait pas de différence statistiquement significative de la CRP moyenne entre l'infection bactérienne (34,4 mg / L (25,6 à 43,3)) et l'infection non bactérienne (29,9 mg / L (19,7 à 40,2)). Ainsi, les auteurs ont conclu que les niveaux de CRP ne permettaient pas la distinction entre l'angine bactérienne ou virale.

D/ Avantages et inconvénients potentiels de la CRP capillaire

1/ Avantages

Une revue de la littérature a permis de confirmer que les taux de prescription d'antibiotiques diminuaient de manière significative lors de l'utilisation de la CRP capillaire. Cette revue incluait onze études, dont neuf menées en Europe, randomisées ou non randomisées (80-87).

L'utilisation de la CRP capillaire ne conduisait pas à une augmentation de la mortalité, ni d'hospitalisation, ni des consultations dans le cadre des infections des voies respiratoires basses en suivant les recommandations du NICE (89). Aucune différence significative n'a été observée entre les patients qui bénéficiaient du test CRP capillaire et les patients qui n'en bénéficiaient pas, en terme de proportion de patients guéris à sept jours.

Le résultat est rapidement disponible en quelques minutes lors de la consultation, ce qui permet d'adapter le traitement immédiatement. Alors qu'on pourrait observer un délai de réception en laboratoire qui peut être long (de quelques heures à quelques jours si le test est réalisé en fin de semaine). La rapidité du résultat est un atout majeur en service d'urgence pour diminuer le temps d'attente des patients (temps moyen divisé par 2,4) (116).

L'acceptation des patients est meilleure pour ne pas prescrire une antibiothérapie quand il y a un argument paraclinique rassurant. Un test de CRP réalisé lors de la consultation du patient augmente sa satisfaction (55-58) et sa compréhension dans la nécessité ou non d'un traitement antibiotique (93-94).

Cependant, il existe encore beaucoup d'incertitude sur la réduction d'antibiotique nécessaire pour avoir un effet bénéfique sur l'antibiorésistance (85).

Des stratégies favorisant l'utilisation rationnelle des antibiotiques dans le but de réduire cette consommation sans augmenter la morbidité ou la mortalité ont ainsi été élaborées (96).

2/ Limites

L'introduction d'un test de diagnostic peut avoir des conséquences négatives pour la pratique clinique. Il existe un risque que certains cliniciens voient leur jugement clinique dirigé par le résultat du test, et non plus par leur examen clinique. La CRP capillaire vise à soutenir le jugement clinique et ne surtout pas le remplacer.

Les études, de bonnes qualités ont montré que la CRP capillaire était utile dans le contexte d'infections respiratoires. Aucune recommandation n'a été retrouvée pour d'autres pathologies infectieuses. De plus, très peu d'études sont réalisées en pédiatrie et aucune recommandation n'a été établie chez l'enfant.

Il existe une variabilité de précisions de la valeur de la CRP capillaire selon les machines, certaines plus précises que d'autres ⁽⁹⁸⁾⁽⁹⁹⁾ entraînant des faux positifs ou des faux négatifs, induisant le sur- ou sous-traitement ⁽⁹⁴⁾.

Une autre limite de ce test est son coût puisqu'il n'existe pas de cotation en médecine ambulatoire. Il n'est pas pris en charge par la sécurité sociale, les médecins doivent payer les tests. Selon les laboratoires fournisseurs, les prix des appareils quantitatifs varient entre 1000 et 5000 euros, auxquelles se rajoutent les réactifs (3 à 5 euros par test utilisé), les prix des tests semi-quantitatifs sont entre 5 et 10 euros l'unité ⁽¹⁰⁰⁾.

E/ Remboursement en Europe

L'utilisation du test de CRP capillaire dans les infections des voies aériennes inférieures, est incluse dans les recommandations de bonne pratique au Royaume-Uni, Norvège, Suède, Pays-Bas, Allemagne, Suisse, République Tchèque et Estonie. Avec les Pays-Bas, les pays scandinaves sont les principaux utilisateurs de cet outil en soins primaires. Il faut noter que le statut et la politique de remboursement diffèrent d'un pays à l'autre.

Le système de santé espagnol et italien remboursent l'utilisation de la CRP capillaire, si le médecin considère le bilan nécessaire.

En Suisse, la CRP capillaire est remboursée indépendamment du dispositif, il y a un tarif fixe payé à l'acte.

Quelques pays limitent le test et son remboursement à une indication médicale (pneumonie aux Pays-Bas); tandis que d'autres systèmes de santé remboursent le test, quelle que soit l'indication (Hongrie).

En France, il n'existe pas de cotation pour facturer l'acte en dehors du laboratoire, c'est au médecin de prendre en charge les frais d'achat et de maintenance de l'appareil à CRP capillaire (si test quantitatif).

D'après le code de santé publique, la CRP capillaire est un examen de biologie médicale, car il relève de la compétence de médecin biologiste ⁽¹⁰¹⁾. Les examens de biologie médicale doivent donc être réalisés par un biologiste ou sous sa responsabilité ⁽¹⁰²⁾. Il existe des examens qui ne sont pas réellement des examens de biologie médicale comme les tests de diagnostic rapide des angines à streptocoques, les tests de diagnostic de grippe ou les tests de dépistage (cancer colorectal et du col utérin)⁽¹⁰³⁾. La CRP capillaire ne fait pas partie de cette liste et ceci est un frein à son développement.

L'annexe B présente les caractéristiques de remboursement de CRP capillaire en Europe. ⁽¹⁰⁴⁻¹⁰⁸⁾

Les pays européens (flèche) utilisant l'appareil à CRP capillaire de façon courante (figure 10) sont souvent moins prescripteurs d'antibiotiques ⁽¹⁰⁹⁾.

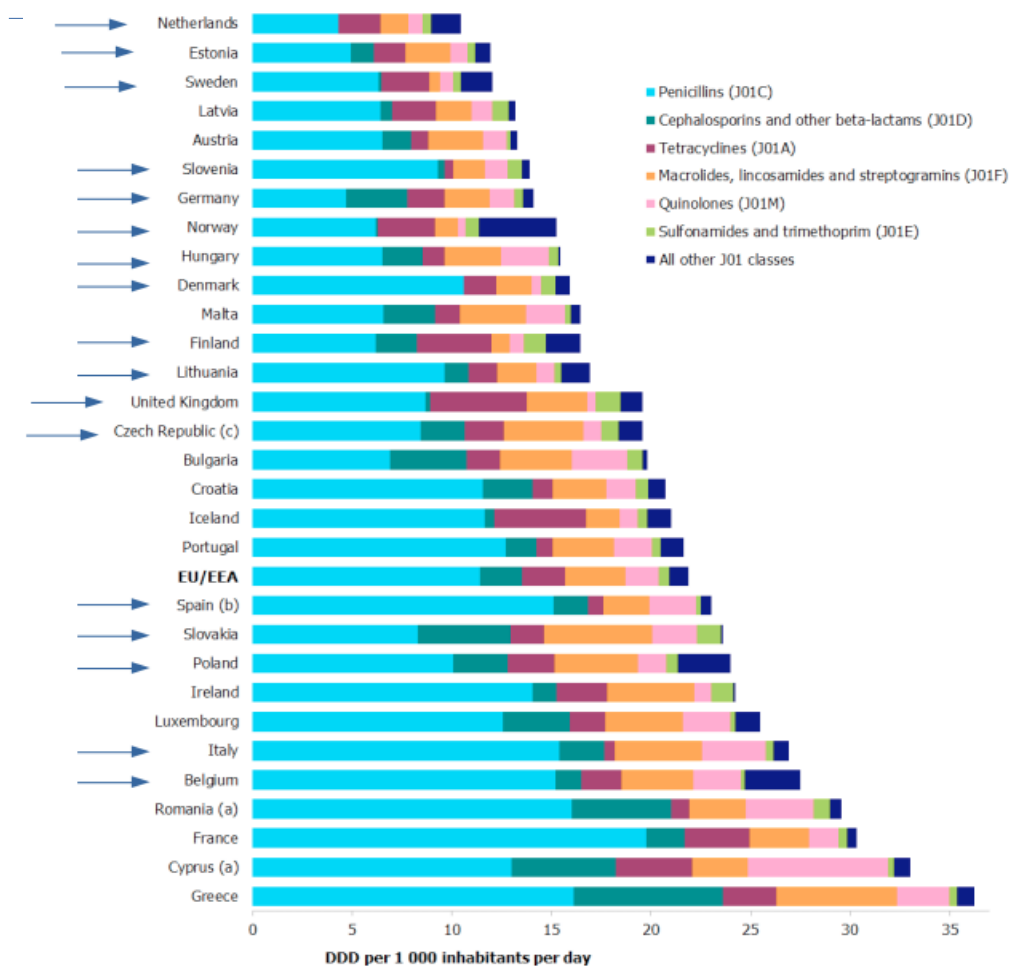


Figure 10 : Dose journalière définie d’antibiotique pour 1000 habitants et par jour des pays européens utilisant la CRP capillaire

(—> = pays utilisant la CRP capillaire)

(Source : <https://ecdc.europa.eu>)

F/ Facteur économique

1/ Coût économique

Cinq études ont étudié le rapport coût efficacité de la CRP capillaire en soins primaires (annexe D). Les cinq études comprenaient une intervention médicale avec un raisonnement clinique et la CRP capillaire ^(110–116). Trois d’entre elles incluait une intervention combinant la CRP capillaire et une formation du patient sur l’utilité et les risques liés aux antibiotiques.

Les principales études de bonne qualité sur la CRP capillaire n'incluaient que des pathologies infectieuses des voies aériennes, aucune autre indication n'a été trouvée.

Autre biais important, l'incertitude financière. Les coûts liés à l'utilisation de la CRP capillaire étaient méconnus ou mal étudiés. Néanmoins, sur ces cinq études, le rapport coût-utilité de la CRP capillaire a été favorable au test par rapport au seul jugement clinique.

2/ Projection d'une utilisation généralisée de la CRP capillaire

Une simulation a été réalisée concernant la généralisation de l'utilisation d'appareil à CRP capillaire en Irlande, soutenue par un plan national de santé. Deux groupes ont été créés, un premier avec des médecins formés à la communication de l'utilité des traitements antibiotiques et de l'antibiorésistance et un deuxième groupe de médecins sans formation en communication ⁽⁶⁸⁻⁷⁴⁾. Il était estimé à environ 2,4 millions d'ordonnances émises annuellement pour le diagnostic d'infection pulmonaire. Une estimation de 1,1 à 1,5 million de tests de CRP capillaire seraient effectués chaque année en soins primaires si tous les cabinets de médecine générale étaient équipés. Les prescriptions d'antibiotiques estimés seraient de 1,8 millions par an pour les médecins utilisant l'appareil à CRP/ sans formation, et 1,2 millions pour les médecins ayant l'appareil à CRP/ avec formation, soit une baisse de 33 % (figure 11).

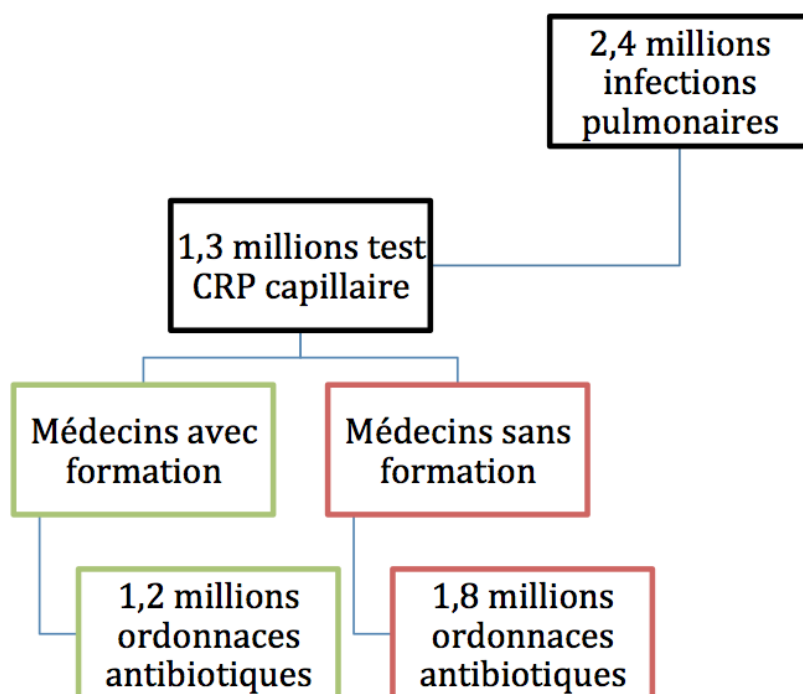


Figure 11: Schéma explicatif de la simulation d'une utilisation généralisée du dispositif CRP capillaire

La simulation concluait que l'utilisation en soins primaires de la CRP capillaire/avec formation permettrait d'économiser environ 1 million d'euros sur cinq ans par rapport aux soins habituels. Cependant, des frais supplémentaires de 4,5 millions d'euros étaient nécessaires pour la prise en charge des dispositifs à CRP capillaire. Il existe donc un déficit de 3,5 millions d'euros sur 5 ans, entre la pratique habituelle et l'utilisation généralisée de la CRP capillaire avec formation ⁽¹¹⁷⁾.

Ces stratégies avec ou sans formations, bien qu'onéreuse permettent une réduction de prescription d'antibiotique ⁽⁶⁸⁻⁷⁴⁾.

Dans ce modèle économique, les coûts associés à l'utilisation de la CRP capillaire incluaient le coût du dispositif (analyseur et réactifs) et le coût du temps pour effectuer le test. Il a été supposé que la réalisation du test prolongeait une consultation en moyenne de 3 minutes ⁽¹¹⁸⁾. En effet, la consultation peut se poursuivre pendant que l'appareil termine le test.

Une formation des professionnels de santé utilisant la CRP capillaire en soins primaires est nécessaire, elle doit s'adapter au test choisi (quantitatif ou semi-quantitatif). Pour les tests

quantitatifs, un étalonnage de la machine est parfois nécessaire ⁽¹¹⁹⁾. Le coût de cette formation augmente le budget d'environ 10 millions d'euros sur le budget estimé en Irlande ⁽⁸⁴⁻⁸⁵⁾.

Le budget est incertain en raison de la variation des taux de prescription, du coût des antibiotiques, du test de diagnostic et de l'incidence des pneumopathies ⁽⁶⁸⁻⁷⁴⁾. De plus, les coûts dus aux arrêts maladie ou à l'absentéisme des patients n'avaient pas été étudiés.

Par rapport aux soins habituels, le coût moyen pour éviter une prescription antibiotique était de 111 € par médecin (95% IC: 41 € à 278 €) pour les médecins formés à la communication, et un coût par QALY gagné (Quality-Adjusted Life Year) estimé à 9391 euros. Le QALY est une mesure de l'état de santé d'une personne ou d'un groupe dans laquelle les avantages, en termes de durée de vie, sont ajustés pour refléter la qualité de la vie ⁽¹²¹⁾. Le gain dans le groupe des médecins sans formation étant moindre, cette prise en charge n'a donc pas été retenue.

Les explications fournies par les médecins généralistes et leur formation restent capitales dans cette démarche.

La quantité nécessaire d'antibiotique à diminuer est encore incertaine pour avoir un impact sur l'antibiorésistance et les frais de mis en place des appareils à CRP capillaire font face à des prix très faibles d'antibiotiques (boîte de 12 comprimés d'amoxicilline 500 mg à 1,53 € en 2019) ⁽⁸⁵⁾.

Avec un seuil de 30 000 £ (33 059 €) par QALY gagné, la probabilité de rentabilité du test de CRP capillaire a été estimée à 70 % ⁽¹²⁰⁾.

3/ Etat des lieux au Royaume-Uni

Depuis 2014, la N.I.C.E a élaboré un guide pour le diagnostic et la prise en charge des pneumonies communautaires incluant la CRP capillaire ⁽¹²¹⁾. Une comparaison des coûts et des conséquences de l'utilisation de la CRP capillaire par rapport à la prise en charge habituelle chez les patients soupçonnés d'infections respiratoires basses a été réalisée. La durée de suivi était de 28 jours ⁽¹²²⁾. Les résultats ont montré que la CRP capillaire coûtait 35 £ (40 €) par patient, alors que les soins habituels coûtaient 16 £ (18 €) par patient. La N.I.C.E a évalué un coût par QALY de 15763 £ (17866 €) par rapport aux soins habituels et a donc jugé l'utilisation de la CRP capillaire comme rentable.

G/ Résistance aux antibiotiques en Europe

L'utilisation de la CRP capillaire a un coût indéniable, mais reste inférieure au coût de l'antibiorésistance. En 2007, il a été estimé que les coûts liés aux traitements des bactéries multirésistantes étaient d'environ 1,5 milliards d'euros en Europe ⁽¹²³⁾.

Les organismes résistants aux antibiotiques se trouvent chez l'homme, les aliments, les animaux, les plantes et l'environnement (dans l'eau, le sol et l'air) ⁽¹²⁴⁾. Cette résistance existe naturellement lorsque les bactéries sont exposées aux antibiotiques ⁽¹²⁴⁾. Suite à une surexposition, les traitements deviennent inefficaces et les infections persistent dans le corps, augmentant le risque de propagation des germes ⁽¹²⁴⁾. L'émergence des résistances est un phénomène naturel, mais l'utilisation abusive d'antibiotique accélère grandement ce processus ⁽¹²⁵⁾.

Le réseau européen de surveillance de la résistance aux antibiotiques (EARS-Net) a souligné l'évolution épidémiologique des bactériémies en Europe, mettant en évidence l'émergence et la propagation de bactéries multirésistantes dans les hôpitaux européens ⁽⁹⁹⁾. Toutefois, l'essentielle de la prescription de traitements antibiotiques se fait en soins primaires, elle représente 80 % à 90 % de toutes les prescriptions d'antibiotiques ⁽¹²⁸⁾.

En 2017, le centre européen de contrôle des maladies (ECDC) a signalé des niveaux élevés de résistance aux *Streptococcus Pneumoniae* et aux *Staphylococcus Aureus* dans plusieurs pays d'Europe (Bulgarie, Chypre, Croatie, France, Islande, Lituanie, Pologne, Roumanie, Slovaquie et Espagne (Figure 12 et Figure 13).

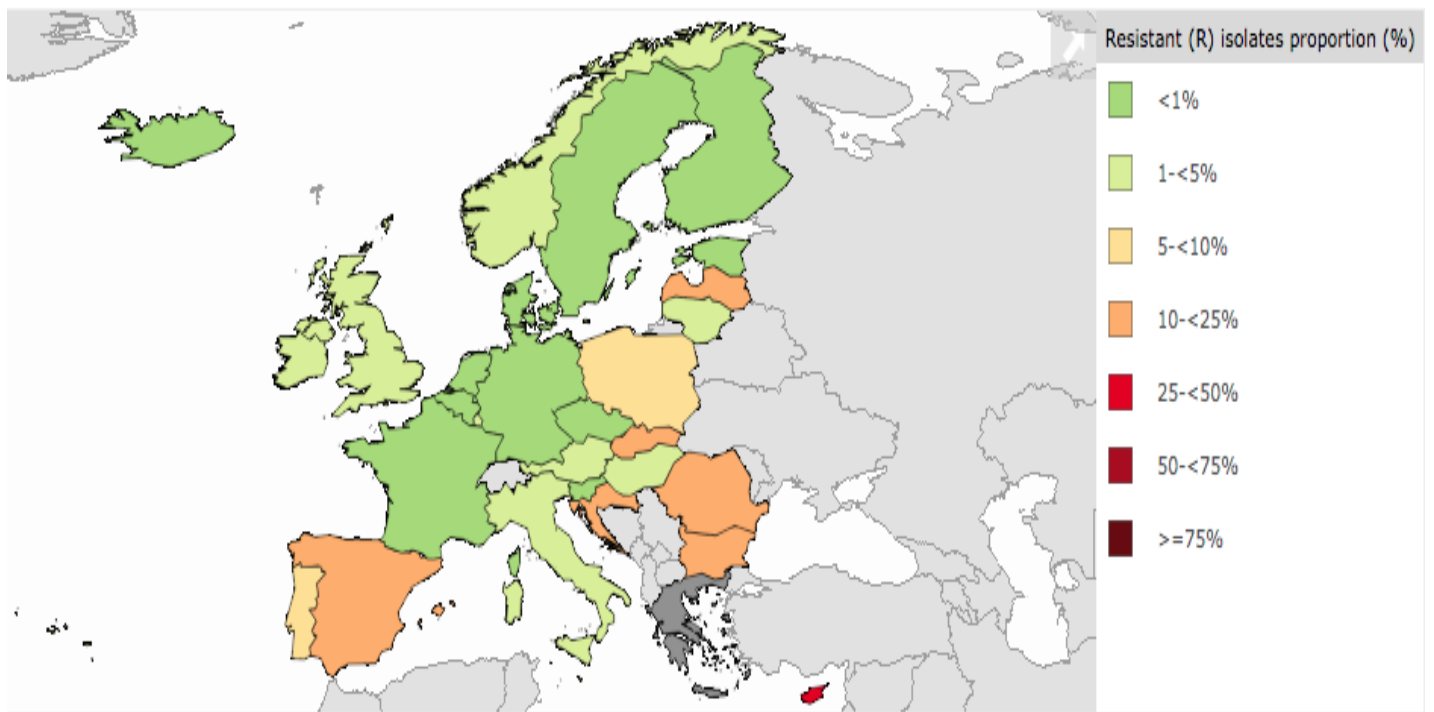


Figure 12 : Résistance du Streptococcus Pneumoniae aux pénicillines dans les pays de l'Union européenne, 2017

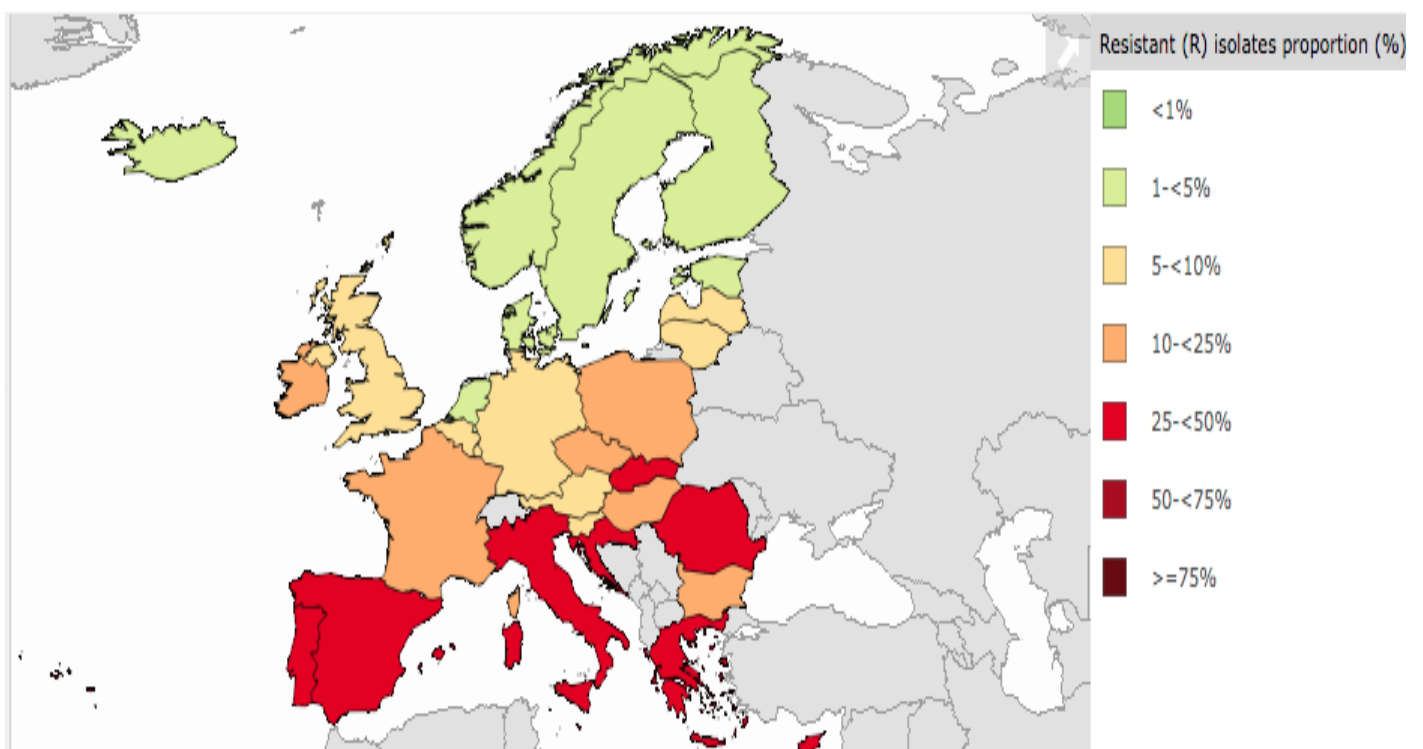


Figure 13 : Proportion de SARM dans les pays de l'Union européenne, 2017

Le ESAC-Net collecte les données pour les pays de l'U.E sur la consommation d'antibiotiques à usage systémique. La consommation globale d'antibiotiques ne cesse d'augmenter pour la période allant de 2012 à 2016 ⁽¹²⁸⁾. Cependant, nous pouvons observer qu'il y a une variation importante entre les pays européens : en Grèce il est prescrit trois fois plus de traitement antibiotique qu'aux les Pays-Bas ⁽¹²⁸⁾ (figure 13 et 14). Pourtant en Finlande, au Luxembourg, en Norvège et en Suède (Europe du Nord), il a été noté une tendance à la baisse au cours de la période 2012-2016, alors que des hausses étaient observées en Grèce et en Espagne (Europe du Sud) ⁽¹²⁸⁾.

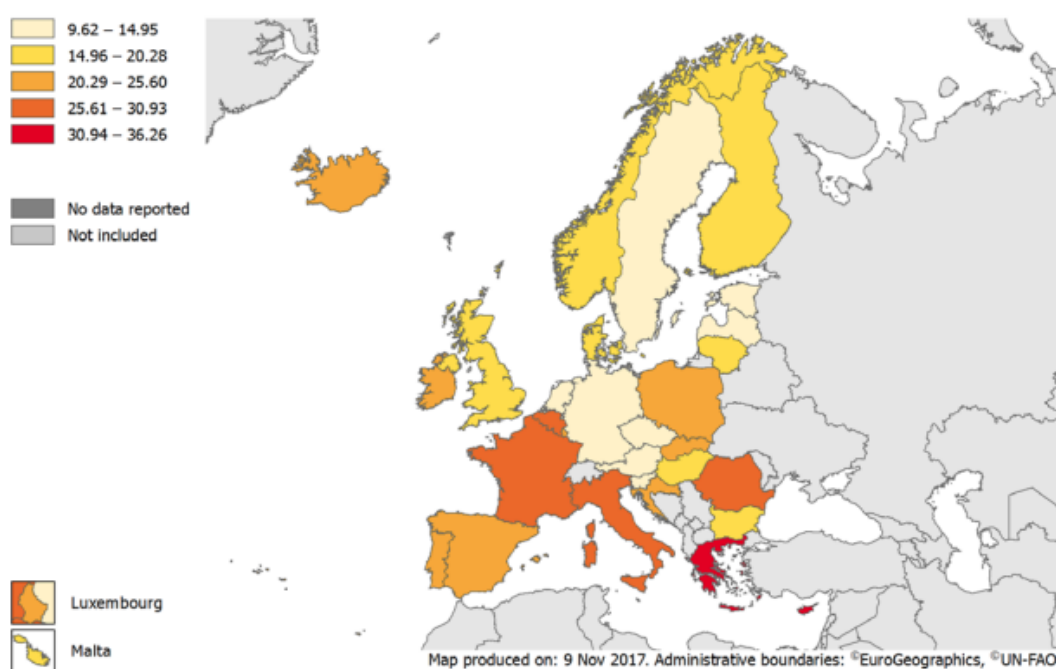


Figure 14 : Consommation d'antibiotique à usage systémique dans les pays de l'Union européenne (exprimée en dose journalière d'antibiotique pour 1000 habitants par jour selon le pays)

H/ Utilisation CRP capillaire en France

1/ Généralité

La CRP capillaire a été dans un premier temps utilisée en service hospitalier, notamment aux urgences pédiatriques. Ainsi, grâce à son utilisation, la durée de prise en charge est en moyenne divisée par 2,4 et les coûts divisés par 2,6 aux urgences ⁽¹²⁹⁾. Les médecins généralistes ont accès à ce test depuis plusieurs années, mais il n'est pas fréquemment utilisé ⁽¹²⁹⁾.

A ce jour, aucun chiffre officiel ne recense le nombre de praticiens utilisant la CRP capillaire en ambulatoire. En France peu d'études ont évalué l'apport de la CRP capillaire en médecine ambulatoire dans le cadre des fièvres pédiatriques.

Six études ont été réalisées sur l'utilité de la CRP capillaire en médecine ambulatoire, en France entre 2002 et 2017 ⁽¹³¹⁻¹³²⁾. Les études comportaient des biais importants et n'étaient pas contrôlées. Les études incluses trouvaient une diminution de prescriptions d'exams complémentaires sauf pour la radiographie thoracique et une baisse de prescriptions d'antibiotiques.

2/ Freins à l'utilisation

Des facteurs pouvant expliquer sa non-utilisation ont été trouvés ⁽⁸⁹⁾ :

a/ par le médecin généraliste

- Le facteur financier : l'appareil et l'entretien sont à la charge du médecin
- Le manque d'informations sur l'existence du test
- La charge de travail supplémentaire (entretien, augmentation du nombre de patients...)
- La crainte de dévaluer l'examen clinique et de raisonner selon une valeur de CRP
- Le temps supplémentaire de la consultation (en moyenne 3 à 6 minutes)

b/ par le laboratoire d'analyse médicale

Perte financière : Les laboratoires pourraient préférer des bilans plus complets que le simple dosage de CRP (NFS...), les cotations seraient plus élevées.

3/ Promouvoir la CRP capillaire en France

Des aides financières pourraient être envisagées pour encourager l'utilisation de la CRP capillaire avec comme objectif final la diminution des traitements antibiotiques.

Une revue de la littérature a trouvé des preuves d'une efficacité très limitée pour modifier les pratiques de prescription des médecins généralistes, même si une incitation financière était mise en place.

En effet, dix-huit études ont été analysées de six pays à revenu élevé (Royaume-Uni, Allemagne, Irlande, Suède, Taïwan, et Pays-Bas). Toutes les études avaient de sérieuses limites, aucune étude n'a été réalisée dans des pays à revenu faible ou intermédiaire. La motivation financière ne favorisait pas le changement des pratiques des médecins généralistes dans les études retrouvées ⁽¹³²⁾.

Cependant, il est à noter que l'introduction d'une aide financière nationale en Angleterre (appelé la prime de qualité, équivalent de la ROSP en France) a coïncidé avec une baisse de 3% du taux d'antibiotique prescrit ⁽¹⁰¹⁾.

En France, la ROSP a permis une nette diminution de prescription d'antibiotiques en 2018 ⁽¹⁰⁵⁾. Le choix du modèle de remboursement, comme un paiement à l'acte, pourrait avoir comme conséquence de créer un « biais moral ». Il est nécessaire de bien définir l'indication de la CRP capillaire, car sinon cela pourrait aboutir à des frais supplémentaires sans bénéfice. Il est donc certain qu'une formation pour les praticiens est indispensable.

II. Matériels et méthodes

A/ Conception de l'étude et des participants

Cette étude est un essai multicentrique, prospectif, non randomisé comparant le taux de prescription d'antibiotiques, d'examen complémentaires et d'hospitalisation en fonction de la CRP capillaire. L'étude a duré 3 mois.

1/ Critère d'inclusion

Tous les participants à cet essai étaient âgés de 3 mois à 18 ans et présentaient une fièvre, définie comme une « température corporelle supérieure ou égale à 38 degrés Celsius, en l'absence d'activité physique intense, chez un enfant normalement couvert, dans une température ambiante tempérée »⁽¹³⁵⁾.

2/ Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Nourrissons de moins de 3 mois (car le bilan infectieux est presque systématique avant 3 mois et systématique avant 1 mois)⁽¹³⁶⁾
- Symptômes nécessitant un transfert en urgence à l'hôpital : trouble de la conscience, incapacité à prendre un médicament par voie orale, extrémités froides, pâles ou cyanosées, allongement du temps de recoloration cutané (TRC) au-delà de 3 secondes, teint gris, peau marbrée, tachycardie importante⁽¹³⁷⁾
- Convulsions hyperthermiques⁽¹³⁸⁾
- Suspicion paludisme⁽¹³⁹⁾
- Contexte de traumatisme ou de blessure avec hématome (variation du taux de CRP non liée à un processus infectieux)⁽¹⁴⁰⁾
- Suspicion de tuberculose⁽¹⁴¹⁾
- Suspicion méningite⁽¹⁴²⁾

- Déficience immunitaire ⁽¹⁴³⁾
- Fièvre de moins de 12 heures (la CRP n'est pas assez sensible ⁽²⁰⁾).
- Traitement antibiotique débuté antérieurement

3/ Procédures

Avant le recrutement des patients, le personnel soignant a été sensibilisé de l'utilité du dosage de CRP pour guider la prescription d'antibiotique. Les informations ont été fournies par M. Pedrosa Jonathan, interne en médecine générale, dans un langage intelligible.

Les prélèvements et la lecture étaient faits par les infirmières ou puéricultrices à l'hôpital et par les médecins généralistes en ambulatoire. Aucun consentement n'a été nécessaire. Le thermomètre de consultation était un thermomètre tympanique. Tous les patients ont eu un examen médical complet avant le test de CRP capillaire.

4/ Durée de l'étude

Les données ont été recueillies sur une période de 3 mois, allant du 1^{er} avril 2019 au 30 juin 2019.

5/ Critères de jugement

Le critère de jugement primaire est :

- La prescription d'antibiotique à l'issue de la consultation

Les critères de jugement secondaires sont :

- 1. Le recours à des examens paracliniques : biologiques (numération formule sanguine (NFS), CRP sérique et BU/ECBU), ou d'imagerie (Radiographie, échographie ou scanner)
- 2. Recours à une hospitalisation

6/ Recrutement des médecins

a/ Médecins ambulatoires

Pour la constitution de l'étude, 17 médecins généralistes, 1 maison médicale de garde et 1 pédiatre ont été contactés. Parmi ces médecins, 5 ont répondu favorablement à la réalisation de l'étude:

- Le cabinet des Docteurs Garcin, Nemorin et Plassard à la maison de santé de Nébian (34800) , commune d'environ 1400 habitants.
- La maison médicale de garde de Clermont-l'Hérault, commune d'environ 8800 habitants où une trentaine de médecins effectue des gardes de 20h00 à minuit en semaine, et de 8h00 à minuit samedi et dimanche.
- Le Cabinet des Dr Perus et Dr Seguret à Laverune (34880), commune d'environ 3200 habitants.
- Le cabinet de pédiatrie du Dr Dutron Sarah à Le Crès (34920) , commune d'environ 9200 habitants.

b/ Centre hospitalier de Béziers

Le Centre Hospitalier de Béziers (34500), ville de 76 000 habitants, où habite une population hétérogène réunissant différentes classes sociales. La population pédiatrique qui fréquente les urgences du centre hospitalier ressemble fortement à une population d'un cabinet ambulatoire. Le Dr Callamand est le chef de service de pédiatrie où travaillent en collaboration 12 pédiatres et 7 internes, se relayant dans les trois unités pédiatriques :

- la pédiatrie générale avec 18 lits disponibles, dont 5 chambres doubles. Un médecin et un interne sont présents tous les jours dans le service.
- la néonatalogie avec 15 lits (3 berceaux, 6 incubateurs et 6 chambres mère-enfant). Un médecin et un interne sont présents tous les jours dans le service.
- les urgences (où sont réalisés l'essentiel des CRP capillaire), Les équipes médicales de jour et de nuit sont composées d'un médecin senior et d'un interne en médecine. Un interne « renfort » est présent de 13h-22h.

Les urgences pédiatriques comptent environ 17 000 consultations par an. Il y a 7 box de prise en charge, dont 2 réservés aux patients nécessitant une prise en charge lourde et 1 pour une simple surveillance. L'accueil et la prise des constantes de l'enfant sont réalisés par une puéricultrice et une aide-soignante (une puéricultrice renfort est présente de 13h à 19 h). L'âge limite d'accueil maximum est de 18 ans.

7/ Regroupement informations

Les données nécessaires à notre étude ont été recueillies à l'aide d'un questionnaire (Annexe C) qui permettait de recueillir les données suivantes :

- l'enfant : âge, sexe
- la fièvre : sa valeur avant et au moment de la consultation, sa durée
- le résultat de la CRP capillaire
- la demande d'examens complémentaires
- la décision d'hospitalisation
- la décision de traitement par antibiotique

Une fiche explicative du projet de thèse avait été mise en place au sein de la maison médicale de Clermont-l'Hérault, tous les médecins ont été mis au courant de l'étude par mail ou par téléphone. Une fiche explicative du projet de thèse et du déroulement de l'étude était disponible dans chaque cabinet (Annexe E).

8/ Méthodologie statistique

Les tests statistiques ont été réalisés grâce au site de biostatistiques en ligne « biostatgv » et « pvalue.io ». Pour comparer les variables qualitatives le test de Chi-2 a été utilisé lorsque les effectifs le permettaient. Pour les faibles effectifs, c'est le test exact de Fischer, les tests non-paramétriques de Mann-Whitney et de Kruskal-Wallis qui ont été utilisés.

9/ Equipement utilisé

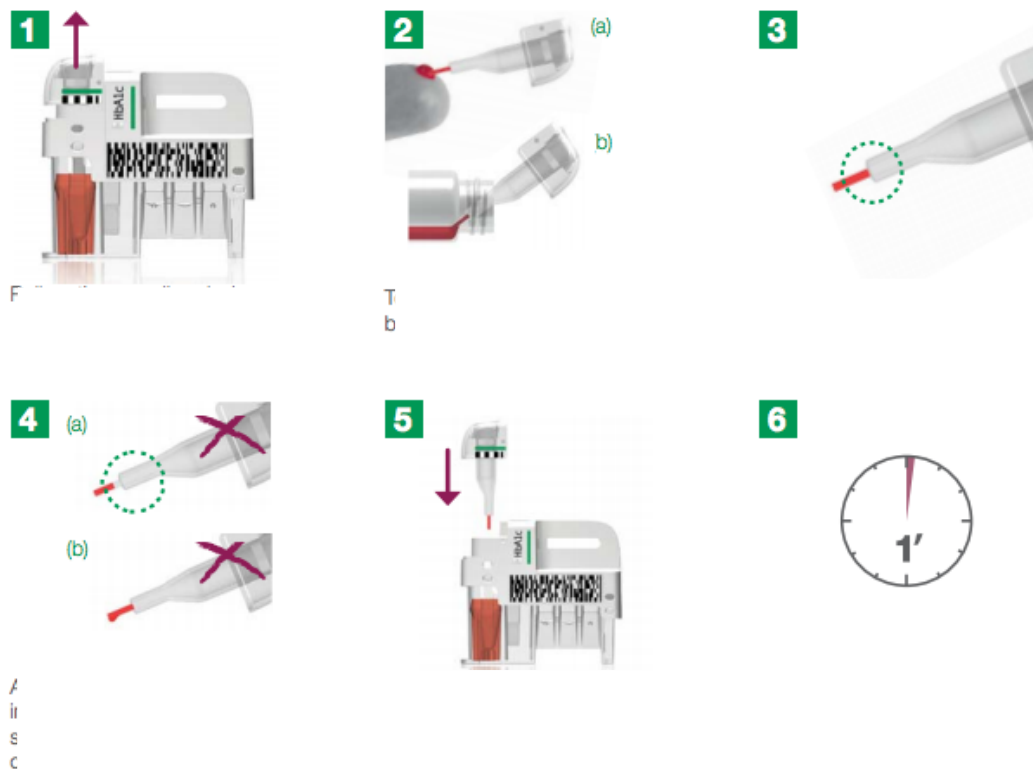
a/ Aux urgences pédiatriques

L'analyseur Alere Afinion AS100 (Alere; MA, États-Unis) a été sélectionné. Le coût d'achat de l'analyseur était environ de 3 500 euros. Le coût de fonctionnement est de 3,50 euros par test. Pour rappel, c'est un test immunologique en phase solide, de type « sandwich ». Un prélèvement de 5 µl de sang total suffit. Ce test permet d'obtenir un dosage quantitatif en moins de cinq minutes, avec une borne inférieure qui affiche < 5 mg/L et une borne supérieure qui affiche > 200 mg/l. Ce test est réalisé au lit du malade, par une infirmière ou une puéricultrice.

Le personnel médical et paramédical ont répondu que l'analyseur était simple à utiliser et qu'aucun problème n'avait été rencontré depuis son installation.

i/ Description du prélèvement

Le prélèvement se réalise sur sang capillaire. Il est indispensable que le doigt piqué soit propre. Une lancette est utilisée pour piquer un doigt et créer une goutte de sang. Cette dernière sera prélevée pour être analysée par l'appareil AfinionTMAS100 (figure 15).



- Etape 1 :** Tirer vers le haut le dispositif de prélèvement capillaire
Etape 2 : Toucher la surface de la goutte de sang (a) ou du contrôle (b)
Etape 3 : Remplir le capillaire au maximum
Etape 4 : Eviter les bulles d'air (a) et le remplissage incomplet (b)
Etape 5 : Replacer le dispositif de prélèvement dans la cassette
Etape 6 : Mettre la cassette dans l'analyseur et attendre 1 minute pour le résultat du test

Figure 15 : Réalisation CRP capillaire par méthode quantitative (Afinion™ AS100)
 (Source : <https://www.alere.com>)

ii/ Limitation du test

La mesure de la CRP capillaire est étroitement liée à la valeur de l'hématocrite. Cette dernière subit une correction selon la valeur de l'hématocrite. Si celle-ci est en dehors de l'intervalle (par exemple pour l'appareil Afinion™AS100 l'intervalle est de 20 à 60 %), le dosage de CRP ne pourra être réalisé et un message d'erreur sera transmis par l'appareil ⁽¹⁰⁶⁾.

Le dosage de CRP capillaire peut s'avérer être un problème chez les nouveau-nés du fait d'un hématocrite physiologiquement élevé ⁽¹⁴⁵⁾.

b/ Equipement ambulatoire

Au cabinet du Dr Dutronc Sarah, le TDR-CRP est réalisé en laboratoire de proximité par l'appareil Afinion™ AS100, le résultat était connu le jour même par téléphone. Les autres médecins utilisent le Test Actim CRP ®.

L'Actim CRP ® est un test de semi-quantitatif, il utilise donc une bandelette composée d'anticorps monoclonaux hautement spécifiques de la CRP. Les trois limites de détection sont : 10 mg/L, 40 mg/L et 80 mg/L.

Le résultat est rendu en 5 minutes sans aucune instrumentation. Les tests sont emballés dans des sachets individuels. Il nécessite seulement un échantillon de sang total de 10 µL du bout des doigts.

III. Résultats

Les groupes sont comparables pour les données démographiques, aucune différence significative n'a été trouvée concernant les âges, le sexe, fièvre et leur durée. (tableau I)

A/ Résultats dans le centre hospitalier

1/ Caractéristique de la population

Durant la période de l'étude, allant du 1^{er} avril au 30 juin 2019, 2562 enfants ont consulté aux urgences pédiatriques du Centre Hospitalier de Béziers.

Parmi ceux-ci, 559 patients ont été admis aux urgences pour fièvre, avec réalisation d'un test de CRP capillaire. Seulement 154 questionnaires ont été remplis. Les patients étaient âgés de 3 mois à 17 ans. Sur ces 154 patients, seulement 80 questionnaires ont répondu aux critères de l'étude. Dans les questionnaires ininterprétables: 42 étaient insuffisamment remplis, 23 patients étaient apyrétiques, 6 patients présentaient une fièvre de moins de 12 heures, 2 patients avaient des convulsions fébriles, 1 patient présentait une céphalée fébrile, aucun cas de paludisme, de tuberculose, de déficience immunitaire n'a été trouvé (figure 16). Parmi eux : 46 étaient de sexe masculin d'âge moyen 4 ans \pm 5 mois et 44 de sexe féminin d'âge moyen 4 ans \pm 1 mois, l'âge moyen global était de 4 ans \pm 4 mois. Le sexe-ratio était de 46 garçons pour 44 filles soit 1,1 garçons pour 1 fille.

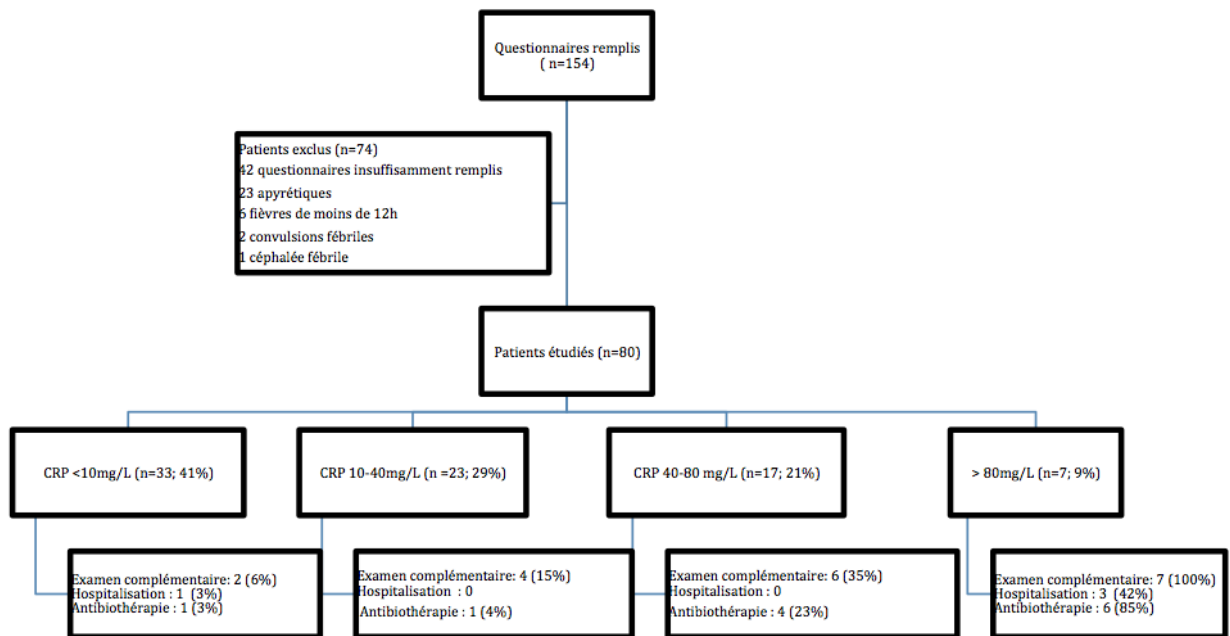


Figure 16: Flow chart de la population aux urgences pédiatriques

2/ Répartition des valeurs de la CRP capillaire

Afin de comparer les résultats des tests quantitatifs et des tests semi-quantitatifs, les valeurs de CRP capillaire ont été regroupées par intervalle (figure 17) : < 10mg/L ; 10 – 40 mg/L ; 40 -80 mg/L et > 80 mg/L.

Les valeurs trouvées sont :

- 41 % des valeurs de la CRP capillaire étaient inférieures à 10 mg/L
- 29 % valeurs comprises entre 10 et 40 mg/L
- 21 %valeurs comprises entre 40 et 80 mg/L
- 9 % valeurs supérieures à 80 mg/L (valeur maximale : 133 mg/L)

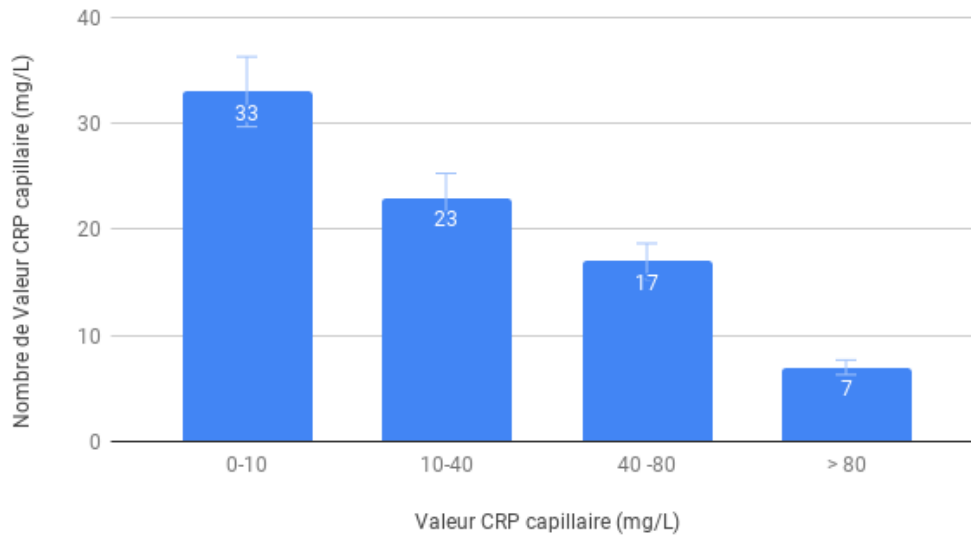


Figure 17: Répartition des valeurs de CRP capillaire (mg/L) aux urgences pédiatriques

3/ Répartition des symptômes cliniques accompagnant la fièvre

On retrouve une majorité d'infections ORL (35%), digestives (22%) et pulmonaires (19%) (figure 18). Les infections des voies ariennes supérieures et inférieures représentent 54 % des infections.

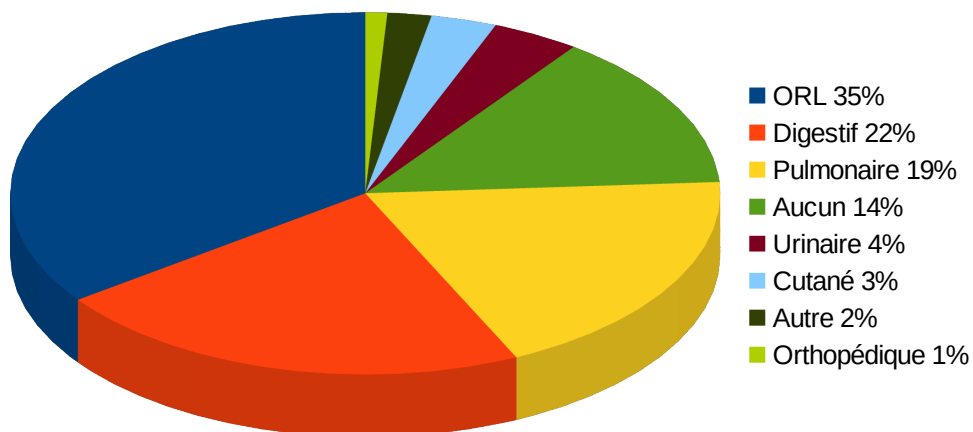


Figure 18: Diagramme de répartition des symptômes cliniques

4/ Répartition par valeurs de la température

Les taux de CRP capillaire ont tendance à augmenter avec la température (figure 19).

L'analyse des résultats trouve une liaison positive significative entre ces deux variables avec $p < 0,001$ (le coefficient p est de 0.390). (tableau 1)

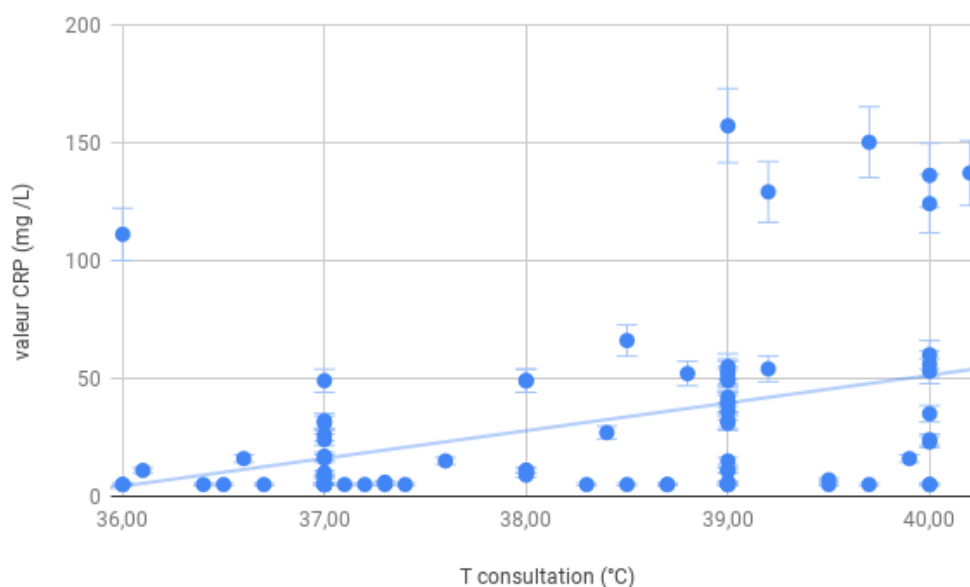


Figure 19: Valeur de la CRP capillaire (mg/L) en fonction de la température (°C)

	coefficient de corrélation (IC95)	n	p	test
Valeur CRP (mg /L)	0.390 (0.186; 0.562)	80	<0.001	Pearson

Tableau 1 : Corrélation de la CRP (mg /L) en fonction de la température (°C)

5/ Répartition selon la durée de la fièvre

La durée minimale de la fièvre est de 1 jour et la durée maximale est de 10 jours (figure 20). En moyenne, la fièvre a duré 2 jours et huit heures.

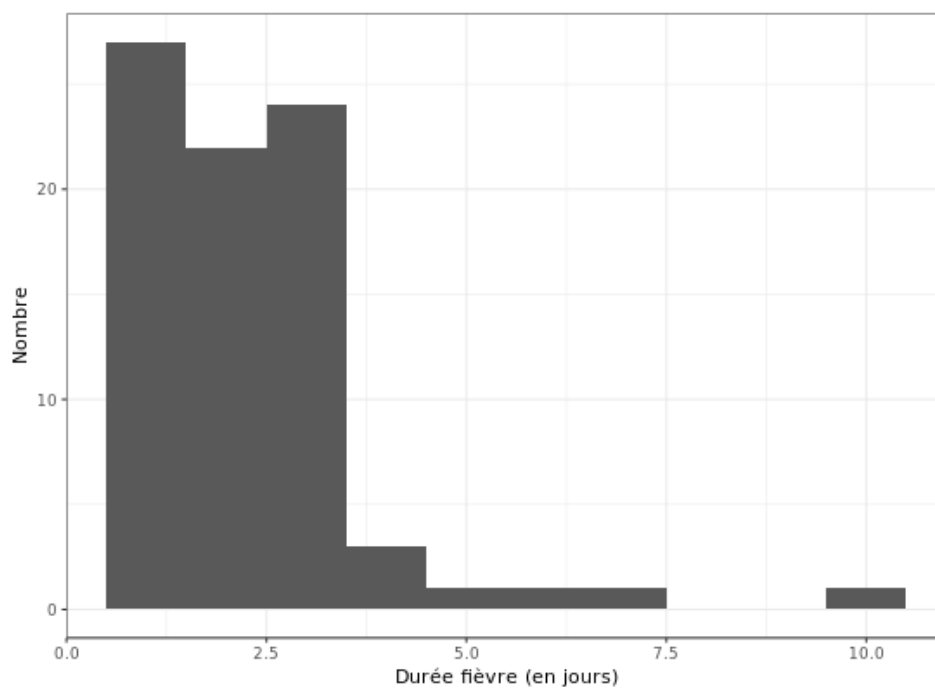


Figure 20: Histogramme répartition des patients selon la durée de la fièvre

Le test de corrélation ne trouve pas statistiquement de liaison significative entre la durée de la fièvre et les valeurs de CRP capillaire $p < 0,05$ (figure 21). Ce test a été réalisé avec les valeurs continues de CRP capillaire. Le coefficient de corrélation est de 0,108 (tableau 2).

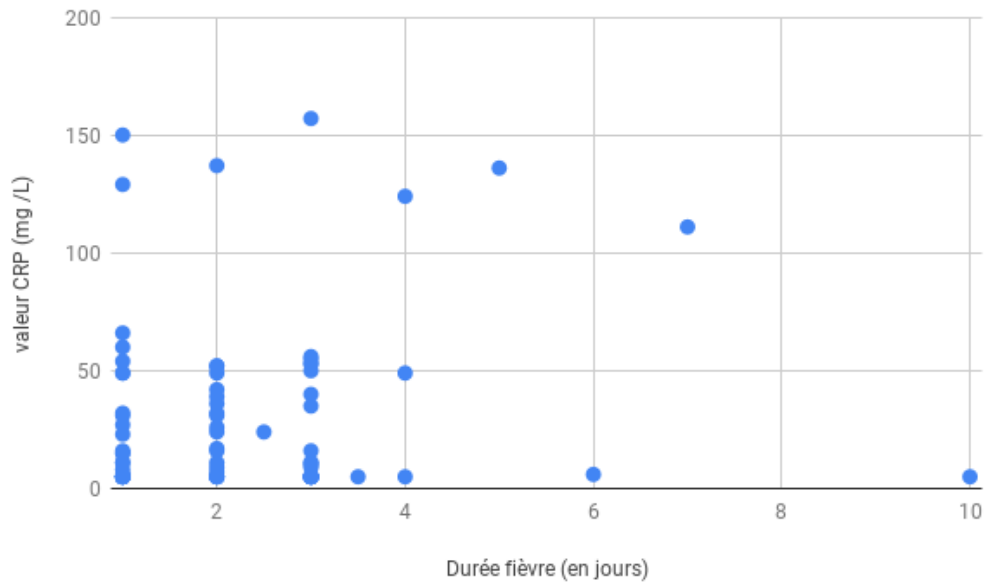


Figure 21: Répartition des valeurs de CRP capillaire (mg/L) en fonction de la durée de la fièvre (jours)

	coefficient de corrélation (IC95)	n	p	test
Valeur CRP (mg /L)	0.108 (-0.114; 0.320)	80	0.34	Pearson

Tableau 2 : Corrélation de la CRP (mg/L) en fonction de la durée de la fièvre (en jours)

6/ Examens complémentaires

Au total 19 patients ont eu au moins un examen complémentaire soit 24 % du groupe HOPITAL (tableau 3).

Valeur CRP (mg/L)	0-10	10-40	40-80	>80
Patient (nombre)	33	23	17	7
Examens complémentaires (%) par rapport au sous-groupe	2 (6%)	4 (17%)	6 (35%)	7 (100%)

Tableau 3: Répartition des examens complémentaires en fonction des valeurs de CRP capillaire (mg/L)

L'interprétation de la répartition des examens complémentaires en fonction des valeurs de CRP indique que la valeur moyenne de la CRP est statistiquement différente ($p < 0.001$). La valeur moyenne de CRP dans le groupe n'ayant pas d'examen complémentaire est de 19,1 mg/L, et de 68,7 mg/L dans le groupe ayant des examens complémentaires. (figure 22 et tableau 4)

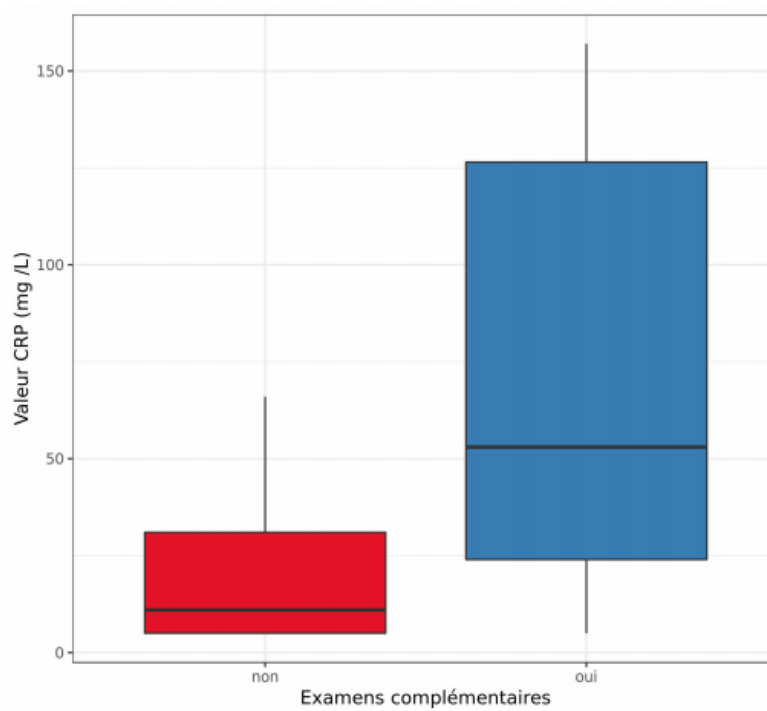


Figure 22: Diagramme en boîte représentant la répartition des valeurs de CRP capillaire (mg/L) en fonction de la réalisation d'examens complémentaires

	Examens complémentaires non (n = 61)	Examens complémentaires oui (n = 19)	n	p	test
Valeur CRP (mg /L), moyenne	19.1 (±18.1)	68.7 (±55.2)	80	<0.001	Mann-Whitney

Tableau 4 : Valeur moyenne de CRP capillaire (mg/L) selon le critère examens complémentaires

7/ Les hospitalisations

Sur 80 enfants, 4 ont du être hospitalisés soit 5 % (tableau 5).

Valeur CRP (mg/L)	0-10	10-40	40-80	>80
Patient (nombre)	33	23	17	7
Hospitalisation (%) par rapport au sous-groupe	1 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (42%)

Tableau 5: Répartition des hospitalisations en fonction des valeurs de CRP capillaire (mg/L)

Parmi les enfants hospitalisés, 1 enfant avait une valeur inférieure à 10 mg/L, il présentait une varicelle avec lésions cutanées importantes.

Les résultats suggèrent une hospitalisation plus importante avec des taux de CRP élevés, mais les résultats ne sont pas significatifs, car le groupe hospitalisé était trop faible, bien qu'il y ait une tendance. ($p = 0,054$) (figure 23)

La valeur moyenne de CRP capillaire des patients non hospitalisés est de 26,9 mg/L versus 107 mg/L pour les patients hospitalisés. (tableau 6)

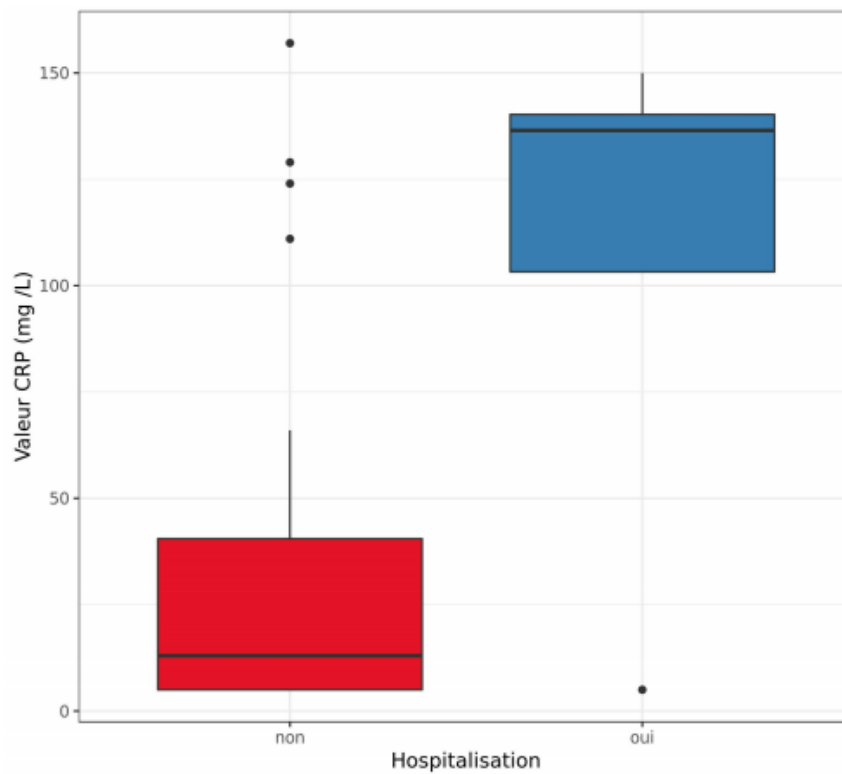


Figure 23: Diagramme en boîte de la répartition des valeurs de CRP capillaire (mg/L) capillaire en fonction de l'hospitalisation des patients

	Hospitalisation non (n = 76)	Hospitalisation oui (n = 4)	n	p	test
Valeur CRP (mg /L), moyenne	26.9 (\pm 30.9)	107 (\pm 68.3)	80	0.054	Mann-Whitney

Tableau 6 : Valeur moyenne de CRP capillaire (mg/L) selon le critère hospitalisation

8/ Antibiothérapie

Sur les 80 patients analysés, 12 ont eu une prescription d'antibiotique soit 15 %:

Valeur CRP (mg/L)	0-10	10-40	40-80	>80
Patient (nombre)	33	23	17	7
Antibiothérapie (%) par rapport au sous-groupe	1 (3%)	1 (4%)	4 (23%)	6 (86%)

Tableau 7 : Répartition de la prescription d'antibiotique selon la valeur de la CRP capillaire (mg/L)

Concernant l'antibiothérapie pour les patients ayant des faibles valeurs de CRP capillaire :

- 1 enfant avait une valeur entre 10-40 mg/L (pneumopathie)
- 1 enfant avait une valeur inférieure à 10 mg/L (varicelle avec lésions cutanées importantes)

L'interprétation du taux d'antibiothérapie en fonction de la CRP capillaire indique est que le rang moyen de la CRP est statistiquement différent ($p = <0.01$). La valeur moyenne de CRP capillaire est de 20,6 mg/L pour les patients sans traitements et de 88,2 mg/L avec traitements (figure 24 et tableau 8)

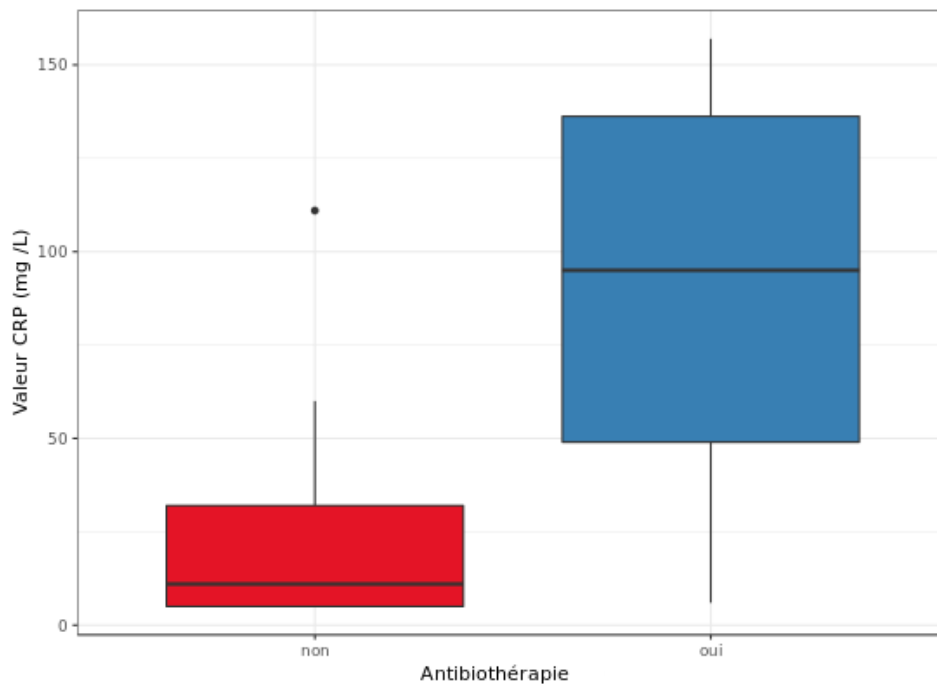


Figure 24: Diagramme en boîte représentant la répartition des valeurs de CRP capillaire (mg/L) en fonction de l'antibiothérapie

	Antibiothérapie non (n = 68)	Antibiothérapie oui (n = 12)	n	p	test
Valeur CRP (mg /L), moyenne	20.6 (±20.8)	89.2 (±54.9)	80	<0.001	Mann-Whitney

Tableau 8 : Valeur moyenne de CRP capillaire (mg/L) selon le critère antibiothérapie

B/ Résultats en ambulatoire

1/ Caractéristiques de la population

Durant la période de l'étude, allant du 1^{er} avril au 30 juin 2019, 35 questionnaires ont été recueillis au sein des différents cabinets. Les patients étaient âgés de 7 mois à 11 ans, l'âge moyen était 3 ans \pm 2 mois.

Sur ces 35 patients, 4 étaient apyrétiques, soit 31 patients inclus dans l'étude. (figure 25)

Parmi eux : 16 étaient de sexe masculin d'âge moyen 3 ans \pm 1 mois et 15 de sexe féminin d'âge moyen 4 ans \pm 1 mois. Le sexe-ratio est de 1,06 garçon pour 1 fille.

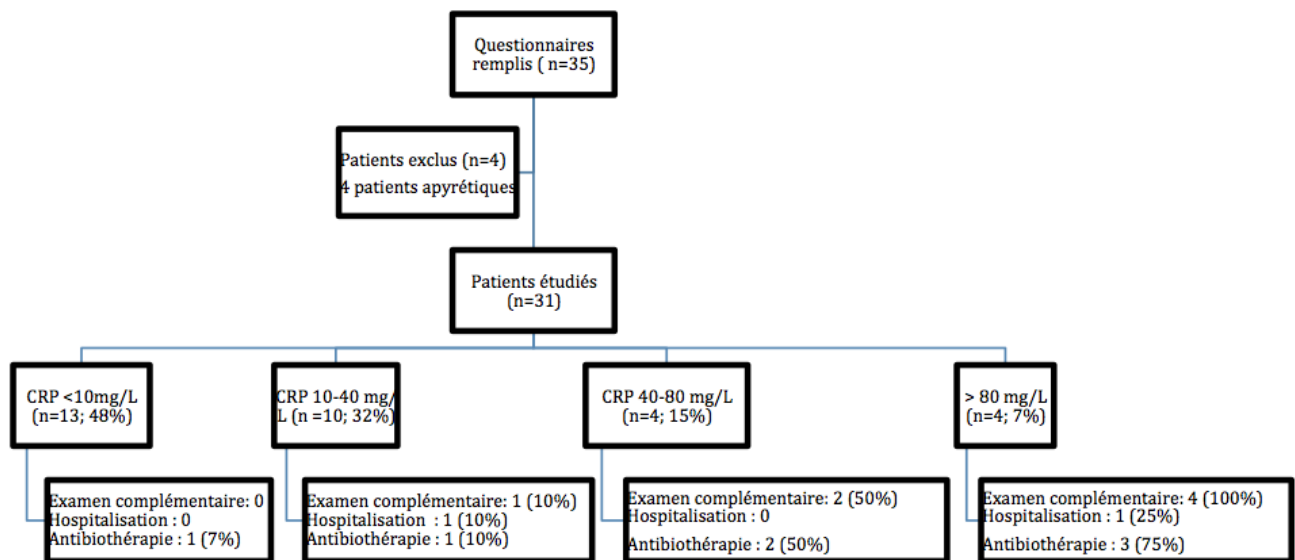


Figure 25: Flow chart groupe ambulatoire

2/ Répartition des valeurs de la CRP capillaire

Les valeurs trouvées sont (figure 26) :

- 42 % des valeurs de la CRP capillaire étaient inférieures à 10 mg/L
- 32 % valeurs comprises entre 10 et 40 mg/L
- 13 % valeurs comprises entre 40 et 80 mg/L
- 13 % valeurs supérieures à 80 mg/L

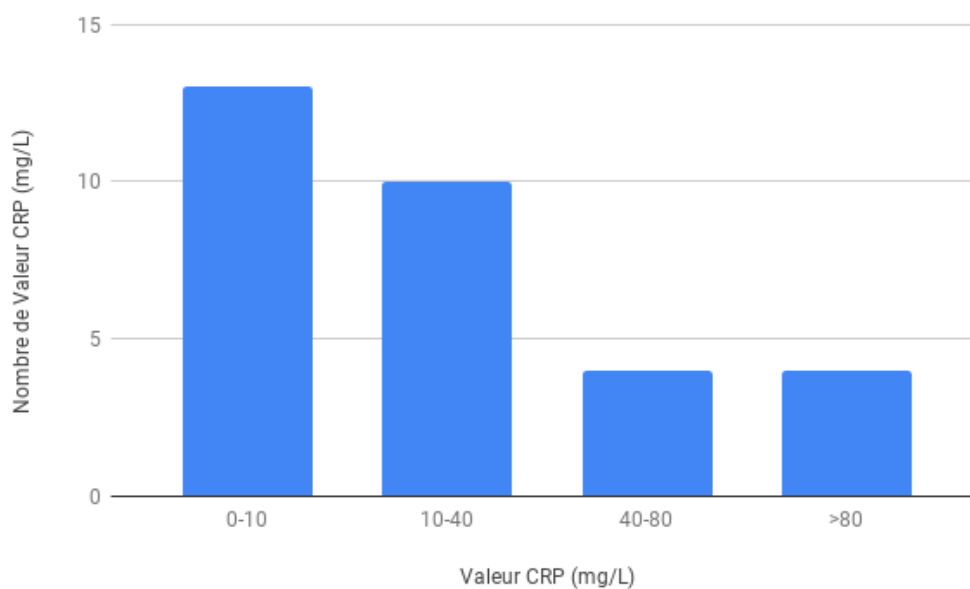


Figure 26 : Distribution des valeurs de CRP

3/ Répartition des symptômes cliniques accompagnant la fièvre

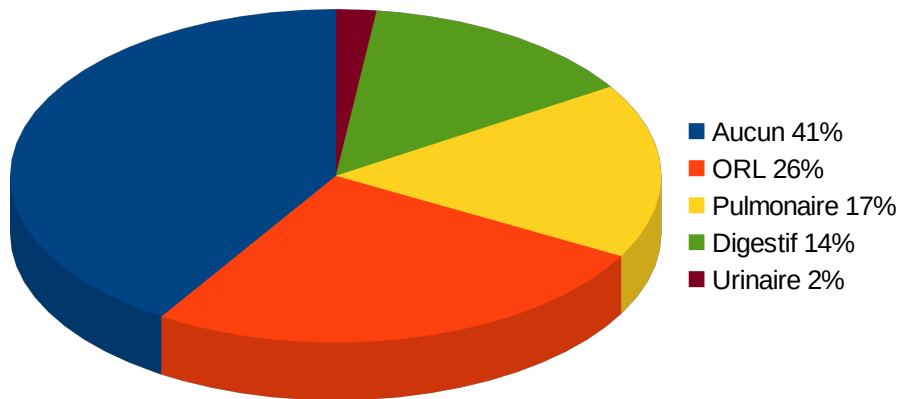


Figure 27 : Répartition des signes cliniques en cabinet

On trouve une majorité d'absence d'orientation diagnostique à la fièvre (41%). Les étiologies ORL (26%) et pulmonaires (17%) sont en deuxième et troisième position respectivement. La pathologie digestive reste faible. La pathologie urinaire est minoritaire.

4/ Répartition par valeurs de la température

Nous avons étudié la température et les valeurs de CRP capillaire trouvées (figure 28). L'interprétation des résultats indique que la température moyenne en consultation n'est pas statistiquement différente suivant les valeurs de CRP capillaire ($p = 0.053$) (tableau 9).

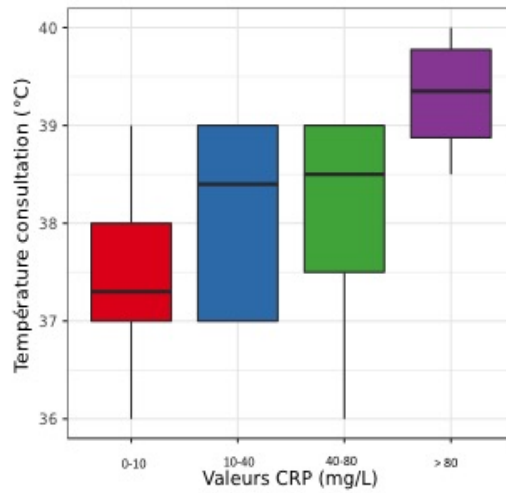


Figure 28: Boîte à moustache représentant la température selon les taux de CRP capillaire (mg/L)

	CRP				n	p	test
	CRP valeurs 0-10 (n = 13)	CRP valeurs 10-40(n = 10)	valeurs 40-80(n = 4)	CRP valeurs > 80 (n = 4)			
Température consultation, moyenne	37.5 (±0.961)	38.1 (±0.976)	38.0 (±1.41)	39.3 (±0.678)	31	0.053	Kruskal Wallis

Tableau 9 : Corrélation de la CRP capillaire (mg /L) en fonction de la température (°C)

5/ Répartition selon les durées de fièvre

La durée minimale de la fièvre varie entre 1 et 7 jours avec une moyenne de 2 jours (figure 29). L'interprétation des résultats indique que la valeur moyenne de la durée de fièvre n'est pas statistiquement différente suivant les valeurs de CRP capillaire ($p = 0.41$) (figure 30 et tableau 10).

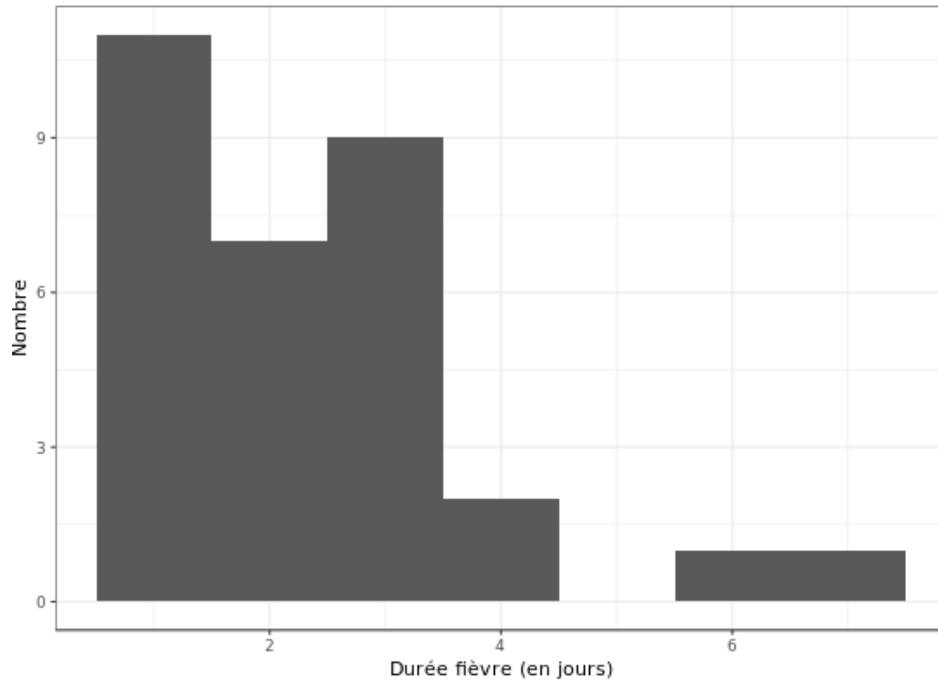


Figure 29: Analyse descriptive de la durée de la fièvre (en jours) en fonction du nombre de patients

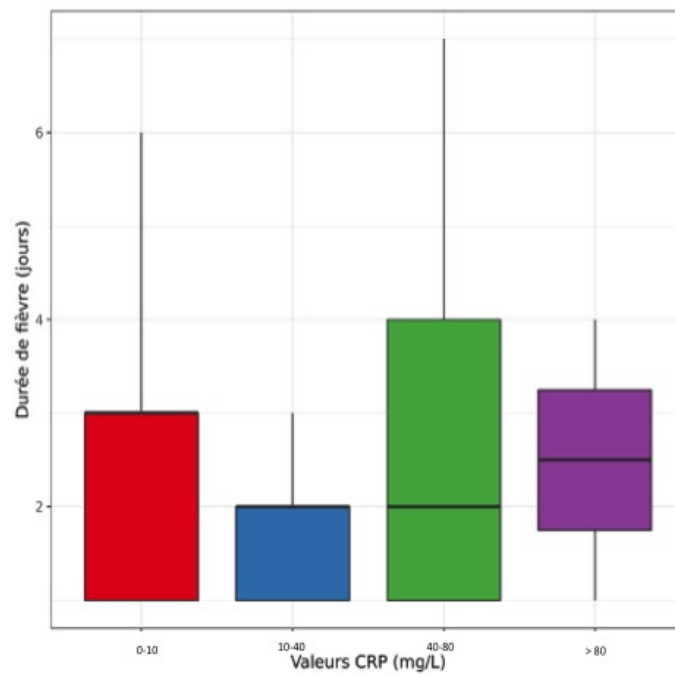


Figure 30 : Boîte à moustache représentant la durée de fièvre (en jours) selon les taux de CRP capillaire (mg/L)

	CRP valeurs 0-10 (n = 13)	CRP valeurs 10-40 (n = 10)	CRP valeurs 40-80 (n = 4)	CRP valeurs > 80 (n = 4)	n	p	test
Durée, moyenne	2.62 (±1.45)	1.70 (±0.675)	3.00 (±2.83)	2.50 (±1.29)	31	0.41	Kruskal-Wallis

Tableau 10 : Corrélation de la CRP capillaire (mg /L) en fonction de la durée de la fièvre (en jours)

6/ Répartition des examens complémentaires

Au total 7 patients ont eu au moins un examen complémentaire soit 22 % (tableau 11).

Les résultats indiquent que plus le taux de CRP capillaire augmente, plus le nombre d'examens complémentaires augmente (Figure 31). La répartition des valeurs de CRP capillaire est statistiquement différente selon la prescription d'examens complémentaires ($p < 0.001$). Aucun examen complémentaire n'est prescrit pour une CRP < 10 mg/L. Les examens sont prescrits de façon systématique si la CRP est supérieure à 80 mg/L (tableau 11).

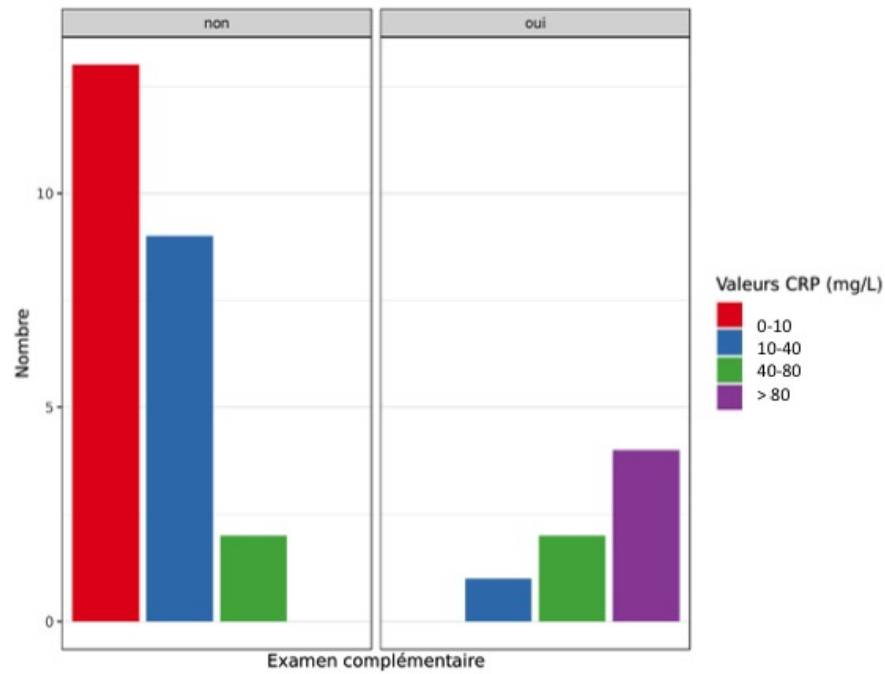


Figure 31: Nombre de patients ayant eu un examen complémentaire en fonction du taux de CRP capillaire (mg/L)

	Examen complémentaire non (n = 24)	Examen complémentaire oui (n = 7)	n	p	test
CRP valeurs, n					
0-10 mg/L	13 (54%)	0 (0%)	13	<0.001	Fisher
10-40 mg/L	9 (38%)	1 (14%)	10	-	
40-80 mg/L	2 (8.3%)	2 (29%)	4	-	
> 80 mg/L	0 (0%)	4 (57%)	4	-	

Tableau 11 : Répartition des examens complémentaires selon les valeurs de CRP capillaire (mg/L)

7/ Les hospitalisations

Sur les 27 enfants, 2 enfants ont été hospitalisés :

- 1 enfant ayant une CRP > 80 mg/L.
- 1 enfant ayant une CRP entre 10-40mg/L (bronchite asthmatiforme)

La répartition des valeurs de CRP n'est pas statistiquement différente suivant l'hospitalisation, car il n'y avait pas assez d'enfants hospitalisés. ($p = 0.23$) (figure 32 et tableau 12)

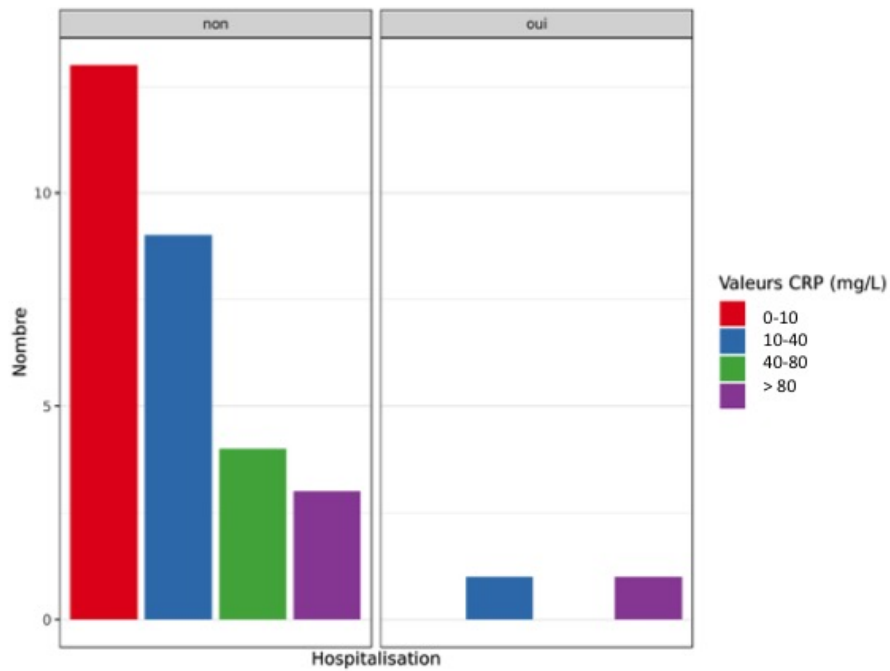


Figure 32: Nombre de patients hospitalisés en fonction du taux de CRP capillaire (mg/L)

	Hospitalisation non (n = 29)	Hospitalisation oui (n = 2)	n	p	test
CRP valeurs, n					
0-10 mg/L	13 (45%)	0 (0%)	13	0.23	Fisher
10-40 mg/L	9 (31%)	1 (50%)	10	-	
40-80 mg/L	4 (14%)	0 (0%)	4	-	
> 80 mg/L	3 (10%)	1 (50%)	4	-	

Tableau 12: Répartition des hospitalisations selon les valeurs de CRP capillaire (mg/L)

8/ Antibiothérapie

Sur les 31 patients analysés, 7 ont eu une prescription d'antibiotique soit 5 % (tableau 13). La répartition des valeurs de CRP capillaire est statistiquement différente suivant la prescription ou non d'antibiotique ($p = 0.015$). (figure 33 et tableau 13)

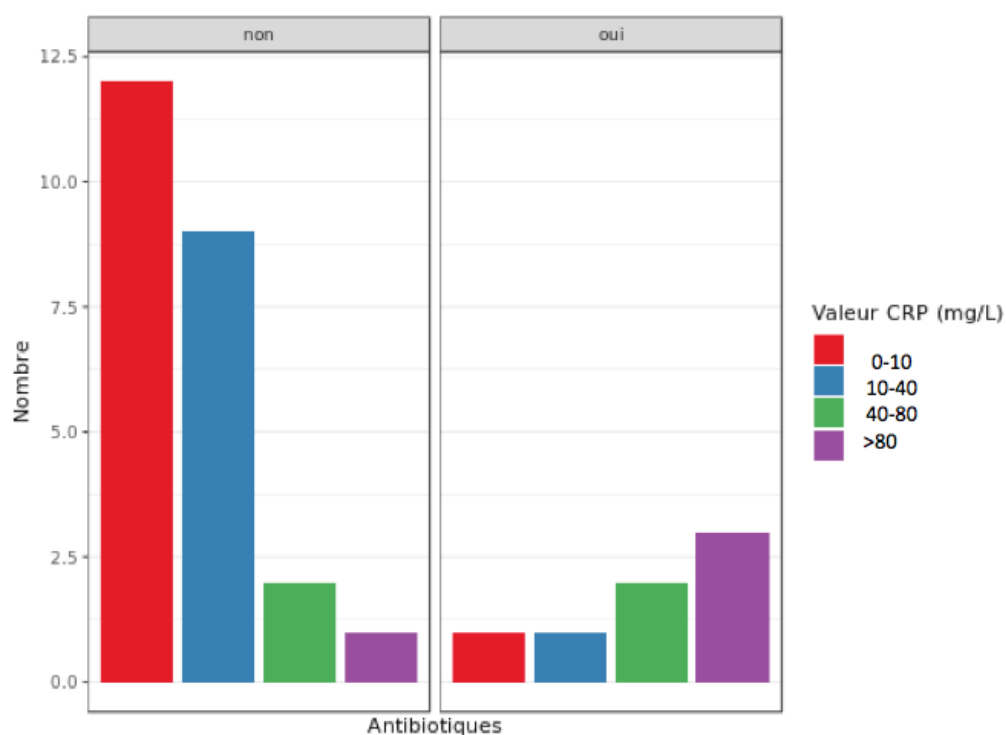


Figure 33: Analyse univariée de la répartition des valeurs de CRP capillaire (mg/L) en fonction de la prescription d'antibiotique

	Antibiotiques non (n = 24)	Antibiotiques oui (n = 7)	n	p	test
CRP valeurs, n					
0-10 mg/L	12 (50%)	1 (14%)	13	0.015	Fisher
10-40 mg/L	9 (38%)	1 (14%)	10	-	
40-80 mg/L	2 (8.3%)	2 (29%)	4	-	
> 80 mg/L	1 (4.2%)	3 (43%)	4	-	

Tableau 13 : Répartition des prescriptions antibiotiques selon les valeurs de CRP capillaire (mg/L)

Tableau I : Caractéristiques démographiques et cliniques des 111 enfants inclus

N (%)	Total (n = 111)	Groupe HOPITAL (n=80)	Groupe AMBULATOIRE (n=31)	<i>P value</i>
Sexe ratio (M/F)		1,1	1,06	0,7
Âge moyen	3,5 ans ± 3 mois	4 ans ± 4 mois	3 ans ± 2 mois	0,6
Température moyenne	38,2 °C	38,4°C	38,1°C	0,2
Durée fièvre	2 jours ± 4 heures	2 jours ± 8 heures	2 jours	0,8
Examens complémentaires	26 (23%)	19 (24%)	7 (23%)	0,7
< 10mg/L	2 (1%)	2 (2%)	0 (0%)	0,9
10-40mg/L	5 (4%)	4 (15%)	1 (10%)	1
40-80mg/L	8 (7%)	6 (35%)	2 (50%)	1
> 80mg/L	11 (10%)	7 (100%)	4 (100%)	0,7
Antibiothérapie	19 (17 %)	12 (15%)	7 (23%)	0,4
< 10mg/L	2 (2%)	1 (3%)	1 (7%)	1
10-40mg/L	2 (2%)	1 (3%)	1 (10 %)	0,5
40-80mg/L	6 (5%)	4 (23%)	2 (50 %)	0,6
> 80mg/L	9 (8%)	6 (85%)	3 (75 %)	0,7
Hospitalisation	6 (5%)	4 (5%)	2 (6%)	0,5
< 10mg/L	1	1 (3%)	0 (0%)	1
10-40mg/L	1	0 (0 %)	1 (10 %)	0,3
40-80mg/L	0	0 (0 %)	0 (0 %)	1
> 80mg/L	4	3 (42 %)	1 (25 %)	1
Motifs				
ORL	35 (30%)	28 (35 %)	7 (26 %)	
Digestif	20 (17%)	17 (22 %)	3 (14 %)	
Pulmonaire	20 (17%)	15 (19 %)	5 (17 %)	
Cutané	2 (2%)	2 (2 %)	0 (0 %)	
Orthopédique	1 (1%)	1 (1%)	0 (0 %)	
Aucun	10	10(14 %)	11 (41 %)	
Urinaire	16	5 (4 %)	1 (2 %)	
Autre		2 (2 %)	0 (0 %)	

Tableau II :Résumé de prise en charge à l'inclusion et diagnostic des infections en fonction des résultats de la CRP capillaire (mg/L)

N (%)	Groupe HOPITAL (n=80)				
	0-10	10-40	40-80	>80	<i>p</i>
Concentration CRP capillaire					
Nombre patients	33 (41%)	23 (29%)	17 (21%)	7 (9%)	
Antibiothérapie	1 (3%)	1 (3%)	4 (23%)	6 (85%)	0,01
Examens complémentaires	2 (6%)	4 (15%)	6 (35%)	7 (100%)	0,01
Hospitalisation	1 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (42%)	0,057

N (%)	Groupe AMBULATOIRE (=31)				
	0-10	10-40	40-80	>80	<i>p</i>
Concentration CRP capillaire					
Nombre patients	13 (48%)	10 (32%)	4 (15%)	4 (7%)	
Antibiothérapie	1(7%)	1(10%)	2 (50%)	3 (75%)	0,041
Examens complémentaires	0 (0%)	1(10%)	2 (50%)	4 (100%)	0,001
Hospitalisation	0 (0%)	1(10%)	0 (0%)	1 (25%)	0,47

Discussion

La ville de Béziers a un niveau socioéconomique moyen, il est parfois difficile pour la population d'avancer les frais du médecin généraliste. Ainsi de nombreux patients se rendent aux urgences. La population des urgences pédiatriques de Béziers est donc très semblable à une patientèle en médecine générale.

Cette étude sur l'impact de la CRP capillaire en pédiatrie vise à montrer l'utilité de cet outil, en ambulatoire, en le comparant à son utilisation en médecine hospitalière.

La CRP capillaire est un examen rapide, moins invasif et moins douloureux qu'une prise de sang standard. Aux urgences, il révèle d'autant plus son intérêt du fait qu'il réduit le temps d'attente, et par conséquent le temps d'exposition aux patients contagieux (grippe, gastroentérite, bronchite...).

Lorsqu'il est prescrit dans les bonnes indications, il permet d'éviter des coûts inutiles en examens complémentaires et antibiotiques.

A/ Fièvre

Le test de corrélation dans le groupe HOPITAL retrouve une liaison faible, mais significative entre la valeur de la fièvre et la CRP capillaire. La valeur de la température ne peut pas être considérée comme un critère utile pour l'étiologie de la fièvre.

La durée moyenne de la fièvre est de 2 jours \pm 8 heures à l'hôpital et 2 jours en ambulatoire. La majorité des valeurs est inférieure à 3 jours avec 2 valeurs extrêmes (10 jours à l'hôpital et 7 jours en ambulatoire). La majorité des infections sont virales, la durée moyenne de fièvre est courte (2 à 3 jours), ceci est cohérent avec nos résultats.

Le test de corrélation retrouve une liaison non significative entre la durée de la fièvre et la CRP dans les 2 groupes. La durée de fièvre n'est donc pas un critère utile pour l'étiologie de la fièvre.

B/ Antibiothérapie

Dans notre étude, la prescription d'antibiotique est à la fois dans le groupe HOPITAL et le groupe AMBULATOIRE significativement différente selon les valeurs de CRP capillaire. La prescription d'antibiotique augmente parallèlement à la valeur de la CRP (tableau I et II).

Aucune différence significative de prise en charge antibiotique en fonction des valeurs de CRP capillaire n'est mise en évidence entre les 2 groupes ni dans les sous-groupes d'intervalle de CRP (Tableau I et II). Ceci nous laisse suggérer que la prescription d'antibiotique est similaire en ambulatoire et à l'hôpital.

Ces résultats laissent suggérer une prédominance des infections virales pour des CRP < 40 mg/L et une prédominance des infections bactériennes si la CRP > 80 mg/L. L'étiologie étant incertaine entre 40-80mg/L.

C/ Examen complémentaire

Dans notre étude, la prescription d'antibiotique est à la fois dans le groupe HOPITAL et le groupe AMBULATOIRE significativement différente selon les valeurs de CRP. La prescription d'antibiotique augmente parallèlement à la valeur de la CRP (tableau I et II).

Aucune différence significative de prescription d'examens complémentaires en fonction des valeurs de CRP n'a été mise en évidence entre les 2 groupes, ni dans les sous-groupes d'intervalle de CRP (Tableau II). Ceci nous laisse suggérer que la prescription d'examens complémentaires est similaire en ambulatoire et à l'hôpital.

Ces résultats laissent suggérer une prédominance des infections virales pour des CRP < 40 mg/L qui ne nécessitent aucun examen complémentaire et une prédominance des infections bactériennes si la CRP > 80 mg/L. L'étiologie étant incertaine entre 40-80mg/L.

D/ Hospitalisation

Dans notre étude, le critère d'hospitalisation dans le groupe HOPITAL et dans le groupe AMBULATOIRE n'est pas significativement différent selon les valeurs de CRP capillaire, aucune interprétation n'est donc possible. Trop peu de patients ont été hospitalisés pour avoir des résultats significatifs.

Aucune différence significative d'hospitalisation en fonction des valeurs de CRP capillaire n'a été mise en évidence entre les 2 groupes ni dans les sous-groupes d'intervalle de CRP (Tableau I et II). Ceci nous laisse suggérer que les hospitalisations suivant les valeurs de CRP capillaire sont similaires en ambulatoire et à l'hôpital.

E/ Symptômes

Les motifs de consultations sont différents (Tableau I) :

En cabinet, l'étiologie de la fièvre a été plus difficile à trouver, cela peut être lié aux biais d'expérience des praticiens.

L'absence de point d'appel est souvent retrouvée dans les premiers stades de la maladie. Lorsque les symptômes sont peu importants, les patients vont plus facilement voir leur médecin traitant, mais le diagnostic est difficile. Les patients sont amenés à consulter aux urgences lorsque les symptômes sont plus graves et donc plus d'éléments diagnostics pour déterminer l'étiologie.

F/ Biais

Dans cette étude, on peut évoquer un biais lié à l'expérience des médecins, les médecins généralistes ont une patientèle très variée, et pas seulement de la pédiatrie. Le nombre de consultations pédiatriques est beaucoup plus important aux urgences qu'en cabinet de médecine générale. Les pédiatres ont une expérience plus importante et plus variée, ce qui peut conduire à une prise en charge différente comme une simple surveillance avec consultation de contrôle pour constater l'évolution des symptômes cliniques. Le médecin généraliste, souvent plus prudent peut être amené à une prescription plus importante d'examen complémentaire ou d'antibiotique.

Ce qu'il est important de souligner en médecine générale est l'avis des parents et indirectement leur pression, qui induit parfois une prescription d'antibiotique ou d'examen complémentaires. Le médecin traitant est souvent le médecin de famille, il est donc conduit à revoir le patient et la famille à de nombreuses reprises, il y a une proximité qui se crée. Celle-ci conduit le médecin traitant à trouver le meilleur des compromis entre la demande des parents et sa connaissance médicale, et donc parfois à sur-prescrire des antibiotiques ou examens complémentaires. Cette pression est beaucoup moins ressentie aux urgences, où il y a une distance entre le personnel médical et les patients. Les pédiatres urgentistes sont plus facilement libres de leur prise en charge, car ils ne seront pas amenés à revoir les patients sauf dégradation clinique grave.

L'étude présente un biais de mesure, car les appareils à CRP capillaires étaient différents, en ambulatoire, un appareil semi-quantitatif et en hospitalier un test quantitatif. Le pourcentage d'erreur était différent. De plus, les résultats ont été enregistrés selon les données des parents, aucune vérification n'a été réalisée, et ce qui pour des parents est de la fièvre est parfois une

température normale. Tous les parents n'avaient pas de thermomètre au domicile, ceci a induit des probables erreurs de durée de fièvre. Une valeur à 10 jours a été retrouvée à l'hôpital et 7 jours en ambulatoire.

G/ Projection d'une utilisation généralisée de la CRP capillaire à Béziers

Une simulation a été réalisée concernant la généralisation de l'utilisation d'appareil à CRP capillaire à Béziers. Le taux de prescription moyen d'antibiotique en France en pédiatrie est de 30-36 % ⁽¹⁴⁶⁻¹⁴⁹⁾ dans le cadre de consultation pour fièvre. Notre étude retrouve une prescription d'antibiotique dans 22% des cas en ambulatoire, soit en moyenne 12% de traitement antibiotique prescrit en moins chez les médecins utilisant l'appareil à CRP capillaire.

Plus de la moitié des traitements antibiotiques sont représentés par les pénicillines et les céphalosporines, et un tiers par les macrolides ⁽¹⁵⁰⁾. Dans le cadre d'un traitement de 7 jours, le différentiel de prix est de 1 euro gagné par patient lorsqu'un médecin utilise l'appareil à CRP capillaire.

Néanmoins, d'après l'étude réalisée en Irlande (cf. page 35), la prise en charge globale de l'appareil à CRP capillaire coûte 111 euros pour une prescription d'antibiotique évité, soit un différentiel de 100 euros pour un traitement antibiotique évité.

Ces stratégies, bien qu'onéreuse permettent une réduction de prescription d'antibiotique et des économies sur les frais provoqués par les résistances.

Conclusion

La prescription d'antibiotique reste importante en France, notamment en soins ambulatoires où la majorité des antibiotiques sont prescrits. Les infections ORL et des voies aériennes basses représentant l'essentielle de la prescription d'antibiotique, mais sont souvent virales en pédiatrie. Un traitement antibiotique n'aura aucun intérêt dans une infection virale hormis de favoriser une antibiorésistance. Cette résistance donne lieu à une morbidité et une mortalité accrues ainsi qu'un fardeau économique sur le secteur de la santé.

L'appareil de mesure « CRP capillaire » est simple et permet de mesurer le niveau de la protéine C réactive dans le sang d'une personne, qui peut être utilisé comme indicateur d'une infection bactérienne.

De nombreuses études ont montré la validité et la fiabilité de ce type d'appareil. Il faut cependant nuancer ces résultats, car la valeur de la CRP ne doit pas être prise isolément, sans un examen clinique complet. La précision diagnostique est nettement améliorée par l'utilisation combinée de la CRP capillaire et de l'examen clinique.

De plus, des essais cliniques ont démontré que, l'utilisation de la CRP capillaire dans les établissements de soins primaires ont conduit à une réduction significative de prescriptions d'antibiotiques sans compromettre la sécurité des patients. Les dispositifs quantitatifs et semi-quantitatifs ont des performances acceptables, mais il y avait peu de données sur les performances analytiques de ces dispositifs en soins ambulatoires. Les études suggèrent que la performance des tests en soins primaires est améliorée par une formation à l'utilisation de ce test.

Il est difficile d'interpréter les rapports coût-efficacité sur l'utilisation de la CRP capillaire, car il n'y a pas de réelles références et il existe énormément d'incertitudes. Dans leur ensemble, les études suggèrent un impact budgétaire positif à l'utilisation de la CRP capillaire si une formation en communication est mise en place.

La CRP capillaire devrait à mon sens être considérée comme une initiative et un investissement sanitaire visant à améliorer la prescription des antibiotiques. Notre étude suggère une utilisation similaire de la CRP capillaire en ambulatoire comme en hospitalier.

Un frein important à sa diffusion est le manque de cotation et les coûts pour son utilisation et son entretien (pour le dispositif semi-quantitatif).

Compte tenu de l'incertitude des bénéfices à long terme de la CRP capillaire, un déploiement partiel de la CRP capillaire (régional ou départemental) avec étude pilote pourrait permettre une meilleure évaluation de ses avantages et inconvénients.

Recommandations proposées

Une prise en charge est proposée pour les enfants de plus de 3 mois présentant une fièvre depuis plus de 12 heures, sans point d'appel évident, aidée de la valeur du test de CRP capillaire :

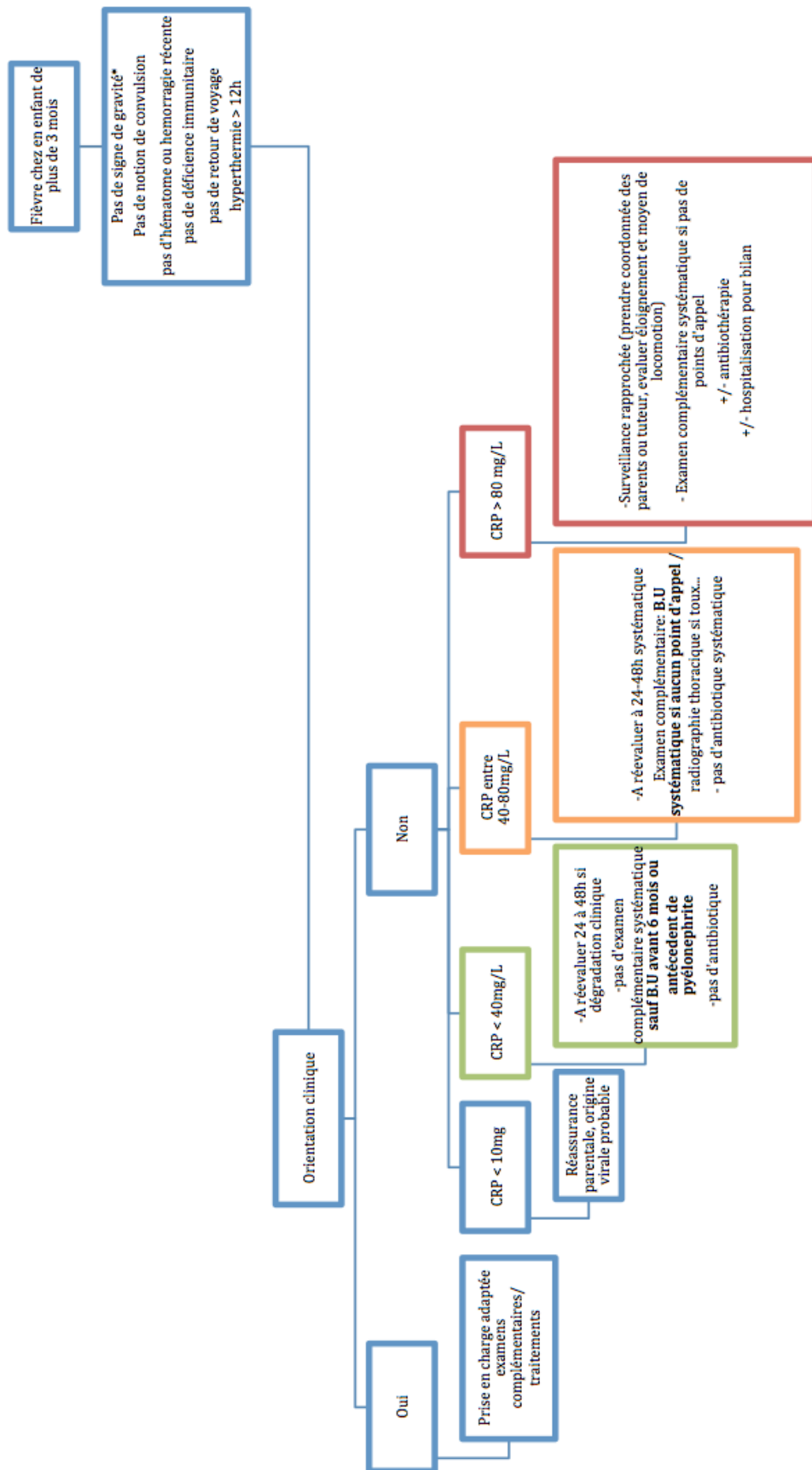
Après avoir éliminer toute contre indication à une simple CRP capillaire :

- pas de notion de convulsion
- pas d'hématome ou hémorragie récente
- pas de déficience immunitaire
- pas de retour de voyage
- pas de signe de gravité

Cet arbre est réalisé en fonction des résultats trouvés dans notre étude :(Tableau I et II):

- CRP inférieur à 10 mg/L, aucun examen para-clinique ne sera demandé, aucune antibiothérapie. Réassurance parentale. Le patient sera revu si dégradation des symptômes.
- CRP inférieur à 40 mg/l, avec un examen clinique ne retrouvant aucun signe de gravité. La probabilité d'une infection virale est la plus grande. Le patient sera réexaminé si persistance de la fièvre ou aggravations des symptômes. Aucune autre prise en charge n'est recommandée, une bandelette urinaire peut être recommandée avant 6 mois.
- CRP entre 40 et 80 mg/l, une bandelette urinaire devra être proposée si aucun signe d'appel n'est retrouvé, un examen para-clinique pourra être demandé en fonction de l'importance des symptômes (par exemple une radiographie thoracique), avec réévaluation systématique à 48h.
- Si le résultat du test est supérieur à 80 mg/l, les examens complémentaires sont demandés dès la première consultation. En l'absence de point d'appel, une B.U ± ECBU est systématique (diagnostic de pyélonéphrite le plus important après 80 mg/L), radiographie thoracique et antibiothérapie devant une toux. Réévaluation clinique systématique ± consigne de se rendre aux urgences pédiatriques si dégradations des symptômes.

Figure 36 : Prise en charge d'une infection sans point d'appel appuyée de la CRP capillaire



Bibliographie

1. Klein EY, Levin SA, Laxminarayan R. Reply to Abat et al.: Improved policies necessary to ensure an effective future for antibiotics. *PNAS*. 28 août 2018;115(35):E8111-2.
2. DGS_Céline.M, DGS_Céline.M. L'antibiorésistance : pourquoi est-ce si grave ? [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2019 [cité 15 juin 2019]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/les-antibiotiques-des-medicaments-essentiels-a-preserver/des-antibiotiques-a-l-antibioresistance/article/l-antibioresistance-pourquoi-est-ce-si-grave>
3. Résistance aux antibiotiques [Internet]. [cité 15 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/résistance-aux-antibiotiques>
4. desc2015-bmr-pulcini.pdf [Internet]. [cité 19 août 2019]. Disponible sur: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/desc/desc2015-bmr-pulcini.pdf>
5. Antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France en 2017 [Internet]. [cité 28 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/actualites/antibiotiques-et-resistance-aux-antibiotiques-en-france-en-2017>
6. Bien utiliser les antibiotiques - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 28 juill 2019]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Antibiotiques/Bien-utiliser-les-antibiotiques/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Antibiotiques/Bien-utiliser-les-antibiotiques/(offset)/0)
7. Bien utiliser les antibiotiques [Internet]. [cité 15 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/utiliser-medicaments/utiliser-antibiotiques>
8. Résistance aux antibiotiques [Internet]. Institut Pasteur. 2017 [cité 28 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/resistance-aux-antibiotiques>
9. Prestinaci F, Pezzotti P, Pantosti A. Antimicrobial resistance: a global multifaceted phenomenon. *Pathog Glob Health*. oct 2015;109(7):309-18.
10. Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et l'enfant. *Argumentaire. Médecine et Maladies Infectieuses*. déc 2005;35(12):578-618.
11. Barbi E, Marzuillo P, Neri E, Naviglio S, Krauss BS. Fever in Children: Pearls and Pitfalls. *Children (Basel)* [Internet]. 1 sept 2017 [cité 16 juin 2019];4(9). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5615271/>
12. Haute Autorité de Santé - Prise en charge de la fièvre chez l'enfant [Internet]. [cité 28 juin 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2674284/fr/prise-en-charge-de-la-fievre-chez-l-enfant
13. Hyperthermie. In: Wikipédia [Internet]. 2019 [cité 16 août 2019]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Hyperthermie&oldid=161049200>
14. Managing Febrile Children Age 3-36 Months [Internet]. [cité 16 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.reliasmedia.com/articles/17106-managing-febrile-children-age-3-36-months?v=preview>
15. Sabuncu E, David J, Bernède-Bauduin C, Pépin S, Leroy M, Boëlle P-Y, et al. Significant Reduction of Antibiotic Use in the Community after a Nationwide Campaign in France, 2002–2007. *PLOS Medicine*. 2 juin 2009;6(6):e1000084.
16. Full Text PDF [Internet]. [cité 17 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.3109/02813438809009300>
17. Points_de_repere_n__33-1.pdf [Internet]. [cité 29 juill 2019]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Points_de_repere_n__33-1.pdf
18. Hansson L-O, Carlsson I, Hansson E, Hovelius B, Svensson P, Tryding N. Measurement of C-reactive protein and the erythrocyte sedimentation rate in general practice. *Scandinavian Journal of Primary Health Care*. 1 janv 1995;13(1):39-45.

19. Melbye H, Straume B, Aasebø U, Brox J. The Diagnosis of Adult Pneumonia in General Practice: The Diagnostic Value of History, Physical Examination and Some Blood Tests. *Scandinavian Journal of Primary Health Care*. 1 janv 1988;6(2):111-7.
20. Dupond JL, de Wazieres B, Million P, Humbert Ph, Gibey R. Polynucléoses neutrophiles d'origine systémique ou bactérienne: valeur discriminante de la C Réactive Protéine? *La Revue de Médecine Interne*. 1 juill 1990;11(4):289-92.
21. Allen Hsiao, MD, FAAP> Médecine d'urgence | Pédiatrie | Yale School of Medicine [Internet]. [cité 29 juill 2019]. Disponible sur: https://medicine.yale.edu/pediatrics/emergencymed/people/allen_hsiao-2.profile
22. 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.
23. Gendrel D, Raymond J, Coste J, Moulin F, Lorrot M, Guérin S, et al. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin 6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial vs. viral infections. *Pediatr Infect Dis J*. oct 1999;18(10):875-81.
24. Hatherill M, Tibby SM, Sykes K, Turner C, Murdoch IA. Diagnostic markers of infection: comparison of procalcitonin with C reactive protein and leucocyte count. *Arch Dis Child*. nov 1999;81(5):417-21.
25. Elshout G, Monteny M, van der Wouden JC, Koes BW, Berger MY. Duration of fever and serious bacterial infections in children: a systematic review. *BMC Fam Pract*. 16 mai 2011;12:33.
26. Baraff LJ. Management of fever without source in infants and children. *Ann Emerg Med*. déc 2000;36(6):602-14.
27. Korczowski B, W S. Serum procalcitonin and C-reactive protein in children with diarrhoea of various aetiologies. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 1 mars 2004;93:169-73.
28. Juvén T, Ruuskanen O, Mertsola J. Symptoms and signs of community-acquired pneumonia in children. *Scandinavian Journal of Primary Health Care*. janv 2003;21(1):52-6.
29. Implications et séquelles de la mémorisation d'événements douloureux chez l'enfant – *Pediadol* [Internet]. [cité 20 juin 2019]. Disponible sur: <https://pediadol.org/implications-et-sequelles-de-la-memorisation-devenements-douloureux-chez-lenfant/>
30. Participate! [Internet]. [cité 22 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.participe-autisme.be/go/fr/trouver-des-ressources/le-guide-pratique/question.cfm?id=397>
31. [plan_antibiotiques_2011-2016_DEFINITIF.pdf](http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_antibiotiques_2011-2016_DEFINITIF.pdf) [Internet]. [cité 5 mai 2018]. Disponible sur: http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_antibiotiques_2011-2016_DEFINITIF.pdf
32. Protéine C réactive. In: Wikipédia [Internet]. 2019 [cité 22 juin 2019]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Prot%C3%A9ine_C_r%C3%A9active&oldid=159023930
33. Protéine C réactive. In: Wikipédia [Internet]. 2019 [cité 3 août 2019]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Prot%C3%A9ine_C_r%C3%A9active&oldid=159023930
34. Cofer CF des E en R. Item 112 : Réaction inflammatoire. Aspects biologiques et cliniques, conduite à tenir. :10.
35. Protéine C-réactive humaine [Internet]. [cité 22 juin 2019]. Disponible sur: <http://chemistry.berea.edu/~biochemistry/2009/Efua/>
36. Netgen. Vieux et nouveaux biomarqueurs inflammatoires : quelle utilité pour l'interniste généraliste ? [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 3 août 2019]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2013/RMS-N-404/Vieux-et-nouveaux-biomarqueurs-inflammatoires-quelle-utilite-pour-l-interniste-generaliste>
37. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut*. mars 2006;55(3):426-31.

38. Woloshin S, Schwartz LM. Distribution of C-reactive protein values in the United States. *N Engl J Med*. 14 avr 2005;352(15):1611-3.
39. Falk G, Fahey T. C-reactive protein and community-acquired pneumonia in ambulatory care: systematic review of diagnostic accuracy studies. *Fam Pract*. 1 févr 2009;26(1):10-21.
40. Prasad K. C-reactive protein (CRP)-lowering agents. *Cardiovasc Drug Rev*. 2006;24(1):33-50.
41. REACTION INFLAMMATOIRE: ASPECTS BIOLOGIQUES ET CLINIQUES. CONDUITE A TENIR [Internet]. [cité 22 juin 2019]. Disponible sur: <http://www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/module8/item112/texteI1.htm>
42. C réactive protein (CRP) [Internet]. [cité 23 juin 2019]. Disponible sur: <http://www.respir.com/doc/abonne/base/C-Reactive-Prot.asp>
43. Tortolano M. Variation des taux de Protéine C Réactive en fonction de l'indice de masse corporelle. 2017.
44. Zhang P, Bao Y, Draz MS, Lu H, Liu C, Han H. Rapid and quantitative detection of C-reactive protein based on quantum dots and immunofiltration assay. Vol. 10. 2015. 6161 p.
45. Overview | Alere Afinion CRP for C-reactive protein testing in primary care | Advice | NICE [Internet]. [cité 27 août 2019]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/advice/mib81>
46. Overview | FebriDx for C-reactive protein and Myxovirus resistance protein A testing in primary care | Advice | NICE [Internet]. [cité 27 août 2019]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/advice/mib114>
47. Overview | QuikRead go for C-reactive protein testing in primary care | Advice | NICE [Internet]. [cité 27 août 2019]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/advice/mib78>
48. Evrard B, Roszyk L, Fattal S, Dastugue B, Sapin V. Évaluation de l'Actim CRP® : test rapide de dosage semi-quantitatif de la CRP sur sang total. *Annales de Biologie Clinique*. 17 sept 2005;63(5):525-9.
49. Picantin A, Rose A, Paon J-C, Dufour D, Belgaid A, Roux PL. Dosage quantitatif rapide de la CRP chez les nourrissons fébriles aux urgences pédiatriques. Intérêt décisionnel. */data/revues/09939857/0020001S/42/* [Internet]. 7 mars 2008 [cité 23 juin 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/110593>
50. Evrard B, Roszyk L, Fattal S, Dastugue B, Sapin V. [Evaluation of rapid, semi-quantitative assay of C-reactive protein in whole blood, Actim CRP]. *Ann Biol Clin (Paris)*. oct 2005;63(5):525-9.
51. Brouwer N, van Pelt J. Validation and evaluation of eight commercially available point of care CRP methods. *Clin Chim Acta*. 15 janv 2015;439:195-201.
52. Bukve T, Stavelin A, Sandberg S. Effect of Participating in a Quality Improvement System over Time for Point-of-Care C-Reactive Protein, Glucose, and Hemoglobin Testing. *Clin Chem*. nov 2016;62(11):1474-81.
53. Ivaska L, Niemelä J, Leino P, Mertsola J, Peltola V. Accuracy and feasibility of point-of-care white blood cell count and C-reactive protein measurements at the pediatric emergency department. *PLoS ONE*. 2015;10(6):e0129920.
54. Matheussen V, Van Hoof V, Loens K, Lammens C, Vanderstraeten A, Coenen S, et al. Analytical performance of a platform for point-of-care CRP testing in adults consulting for lower respiratory tract infection in primary care. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. juill 2018;37(7):1319-23.
55. Minnaard MC, van de Pol AC, Broekhuizen BDL, Verheij TJM, Hopstaken RM, van Delft S, et al. Analytical performance, agreement and user-friendliness of five C-reactive protein point-of-care tests. *Scand J Clin Lab Invest*. déc 2013;73(8):627-34.
56. Ciftci IH, Koroglu M, Karakece E. Comparison of novel and familiar commercial kits for detection of C-reactive protein levels. *World J Microbiol Biotechnol*. août 2014;30(8):2295-8.

57. Bains S, Anyaeche C, Wyatt A, Coker O, Bolodeoku J. Evaluation of Point of Care Test (POCT), i-CHROMA™ Serum C-Reactive Protein (CRP) Assay and Microalbumin Urine (MAU) Methods. *Annals of Clinical and Laboratory Research* [Internet]. 2017 [cité 4 août 2019];05(03). Disponible sur: <http://www.aclr.com.es/clinical-research/evaluation-of-point-of-care-test-poct-ichroma-serum-creactive-protein-crp-assay-and-microalbumin-urine-mau-methods.php?aid=20536>
58. Monteny M, ten Brinke MH, van Brakel J, de Rijke YB, Berger MY. Point-of-care C-reactive protein testing in febrile children in general practice. *Clin Chem Lab Med*. 2006;44(12):1428-32.
59. Brouwer N, van Pelt J. Validation and evaluation of eight commercially available point of care CRP methods. *Clin Chim Acta*. 15 janv 2015;439:195-201.
60. Monteny M, ten Brinke MH, van Brakel J, de Rijke YB, Berger MY. Point-of-care C-reactive protein testing in febrile children in general practice. *Clin Chem Lab Med*. 2006;44(12):1428-32.
61. Version soumise [Internet]. [cité 23 juin 2019]. Disponible sur: https://repub.eur.nl/pub/9251/Point-of-care_CRP_testing_in_febrile_children_in_general_practice_Submit.pdf
62. Schot MJ, Van den Bruel A, Broekhuizen BD, Cals JW, Noteboom EA, Balemans W, et al. Point-of-care C-reactive protein to assist in primary care management of children with suspected non-serious lower respiratory tract infection: a randomised controlled trial. *BJGP Open* [Internet]. 11 juill 2018 [cité 22 juin 2019];2(3). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6189779/>
63. Bruel AV den, Jones C, Thompson M, Mant D. C-reactive protein point-of-care testing in acutely ill children: a mixed methods study in primary care. *Archives of Disease in Childhood*. 1 avr 2016;101(4):382-6.
64. Bjerrum L, Gahrn-Hansen B, Munck AP. C-reactive protein measurement in general practice may lead to lower antibiotic prescribing for sinusitis. *Br J Gen Pract*. sept 2004;54(506):659-62.
65. 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.
66. Diederichsen HZ, Skamling M, Diederichsen A, Grinsted P, Antonsen S, Petersen PH, et al. Randomised controlled trial of CRP rapid test as a guide to treatment of respiratory infections in general practice. *Scand J Prim Health Care*. mars 2000;18(1):39-43.
67. 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.
68. Sormunen P, Kallio MJ, Kilpi T, Peltola H. C-reactive protein is useful in distinguishing Gram stain-negative bacterial meningitis from viral meningitis in children. *J Pediatr*. juin 1999;134(6):725-9.
69. Sambursky R, Shapiro N. Evaluation of a combined MxA and CRP point-of-care immunoassay to identify viral and/or bacterial immune response in patients with acute febrile respiratory infection. *Eur Clin Respir J* [Internet]. 10 déc 2015 [cité 8 juill 2019];2. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4676840/>
70. 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.
71. Djuma J, Kalenga P, Kazadi C, Orbegozo D, Vincent JL. Appréciation de la sévérité de l'affection des patients admis en réanimation par la mesure de la CRP. *Pan Afr Med J* [Internet]. 23 avr 2015 [cité 8 juill 2019];20. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4524913/>
72. Plantaz PD. Fièvre aiguë et Critères de gravité d'un syndrome infectieux chez l'enfant (203a). :7.

73. PubMed entry [Internet]. [cité 22 juin 2019]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9356004>
74. Dahler-Eriksen BS, Lassen JF, Petersen PH, Lund ED, Lauritzen T, Brandslund I. Evaluation of a near-patient test for C-reactive protein used in daily routine in primary healthcare by use of difference plots. *Clin Chem*. nov 1997;43(11):2064-75.
75. Metlay JP, Kapoor WN, Fine MJ. Does this patient have community-acquired pneumonia? Diagnosing pneumonia by history and physical examination. *JAMA*. 5 nov 1997;278(17):1440-5.
76. PubMed Central Full Text PDF [Internet]. [cité 22 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1314438/pdf/12434955.pdf>
77. PubMed Central Full Text PDF [Internet]. [cité 22 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5198696/pdf/bjgpsep-2016-66-650-e612.pdf>
78. v2-fm_sinusite_enfant-181116.pdf [Internet]. [cité 3 août 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-11/v2-fm_sinusite_enfant-181116.pdf
79. Calviño O, Llor C, Gómez F, González E, Sarvisé C, Hernández S. Association between C-reactive protein rapid test and group A streptococcus infection in acute pharyngitis. *J Am Board Fam Med*. juin 2014;27(3):424-6.
80. Kavanagh KE, O'Shea E, Halloran R, Cantillon P, Murphy AW. A pilot study of the use of near-patient C-Reactive Protein testing in the treatment of adult respiratory tract infections in one Irish general practice. *BMC Fam Pract*. 31 août 2011;12:93.
81. Llor C, Bjerrum L, Arranz J, García G, Cots JM, González López-Valcárcel B, et al. C-reactive protein testing in patients with acute rhinosinusitis leads to a reduction in antibiotic use. *Fam Pract*. déc 2012;29(6):653-8.
82. 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.
83. Little P, Stuart B, Francis N, Douglas E, Tonkin-Crine S, Anthierens S, et al. Effects of internet-based training on antibiotic prescribing rates for acute respiratory-tract infections: a multinational, cluster, randomised, factorial, controlled trial. *Lancet*. 5 oct 2013;382(9899):1175-82.
84. Jakobsen KA, Melbye H, Kelly MJ, Ceynowa C, Mölstad S, Hood K, et al. Influence of CRP testing and clinical findings on antibiotic prescribing in adults presenting with acute cough in primary care. *Scand J Prim Health Care*. déc 2010;28(4):229-36.
85. Llor C, Cots JM, López-Valcárcel BG, Arranz J, García G, Ortega J, et al. Interventions to reduce antibiotic prescription for lower respiratory tract infections: Happy Audit study. *Eur Respir J*. août 2012;40(2):436-41.
86. Cals JWL, Schot MJC, de Jong SAM, Dinant G-J, Hopstaken RM. Point-of-care C-reactive protein testing and antibiotic prescribing for respiratory tract infections: a randomized controlled trial. *Ann Fam Med*. avr 2010;8(2):124-33.
87. 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.
88. Clinical and technical evidence | QuikRead go for C-reactive protein testing in primary care | Advice | NICE [Internet]. [cité 23 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/advice/mib78/chapter/Clinical-and-technical-evidence>
89. Kavanagh KE, O'Shea E, Halloran R, Cantillon P, Murphy AW. A pilot study of the use of near-patient C-Reactive Protein testing in the treatment of adult respiratory tract infections in one Irish general practice. *BMC Fam Pract*. 31 août 2011;12:93.

90. Cals JW, 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.
91. Cals JW, Schot MJC, de Jong SAM, Dinant G-J, Hopstaken RM. Point-of-care C-reactive protein testing and antibiotic prescribing for respiratory tract infections: a randomized controlled trial. *Ann Fam Med*. avr 2010;8(2):124-33.
92. 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.
93. Tonkin-Crine S, Anthierens S, Francis NA, Brugman C, Fernandez-Vandellos P, Krawczyk J, et al. Exploring patients' views of primary care consultations with contrasting interventions for acute cough: a six-country European qualitative study. *NPJ Prim Care Respir Med*. 17 juill 2014;24:14026.
94. PubMed Central Full Text PDF [Internet]. [cité 15 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4768623/pdf/ypgh-109-309.pdf>
95. Netgen. Stratégies destinées à optimiser l'utilisation des antibiotiques en réanimation [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 23 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2005/RMS-45/30855>
96. Stratégies de réduction de l'utilisation des antibiotiques à visée curative en réanimation (adulte et pédiatrique) - La SFAR [Internet]. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. 2015 [cité 23 juin 2019]. Disponible sur: <https://sfar.org/strategies-de-reduction-de-lutilisation-des-antibiotiques-a-visee-curative-en-reanimation-adulte-et-pediatrique/>
97. Pecoraro V, Banfi G, Germagnoli L, Trenti T. A systematic evaluation of immunoassay point-of-care testing to define impact on patients' outcomes. *Ann Clin Biochem*. juill 2017;54(4):420-31.
98. Minnaard MC, van de Pol AC, Broekhuizen BDL, Verheij TJM, Hopstaken RM, van Delft S, et al. Analytical performance, agreement and user-friendliness of five C-reactive protein point-of-care tests. *Scand J Clin Lab Invest*. déc 2013;73(8):627-34.
99. Aabenhus R, Jensen J-US, Jørgensen 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. *Cochrane Database Syst Rev*. 6 nov 2014;(11):CD010130.
100. Rondeau A. TABLE DES MATIERES. :66.
101. Code de la santé publique - Article L6211-1. Code de la santé publique.
102. Code de la santé publique - Article L6211-7. Code de la santé publique.
103. Code de la santé publique - Article L6211-3. Code de la santé publique.
104. 1 Recommendations | Pneumonia in adults: diagnosis and management | Guidance | NICE [Internet]. [cité 23 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg191/chapter/1-Recommendations>
105. Bjerrum L, Gahrn-Hansen B, Munck AP. C-reactive protein measurement in general practice may lead to lower antibiotic prescribing for sinusitis. *Br J Gen Pract*. sept 2004;54(506):659-62.
106. Tonkin-Crine S, Anthierens S, Francis NA, Brugman C, Fernandez-Vandellos P, Krawczyk J, et al. Exploring patients' views of primary care consultations with contrasting interventions for acute cough: a six-country European qualitative study. *NPJ Prim Care Respir Med*. 17 juill 2014;24:14026.
107. Huddy JR, Ni MZ, Barlow J, Majeed A, Hanna GB. Point-of-care C reactive protein for the diagnosis of lower respiratory tract infection in NHS primary care: a qualitative study of barriers and facilitators to adoption. *BMJ Open*. 3 mars 2016;6(3):e009959.

108. Diederichsen HZ, Skamling M, Diederichsen A, Grinsted P, Antonsen S, Petersen PH, et al. Randomised controlled trial of CRP rapid test as a guide to treatment of respiratory infections in general practice. *Scand J Prim Health Care*. mars 2000;18(1):39-43.
109. M_L_Bal_Soc_Alere.pdf [Internet]. [cité 25 juin 2019]. Disponible sur: https://www.lesjeudisdefleurus.org/uploads/files/compte_rendus/M_L_Bal_Soc_Alere.pdf
110. Cals JW, Ament AJHA, Hood K, Butler CC, Hopstaken RM, Wassink GF, et al. C-reactive protein point of care testing and physician communication skills training for lower respiratory tract infections in general practice: economic evaluation of a cluster randomized trial. *J Eval Clin Pract*. déc 2011;17(6):1059-69.
111. Oppong R, Smith RD, Little P, Verheij T, Butler CC, Goossens H, et al. Cost-effectiveness of internet-based training for primary care clinicians on antibiotic prescribing for acute respiratory tract infections in Europe. *J Antimicrob Chemother*. 1 nov 2018;73(11):3189-98.
112. Hunter R. Cost-effectiveness of point-of-care C-reactive protein tests for respiratory tract infection in primary care in England. *Adv Ther*. janv 2015;32(1):69-85.
113. Evers S, Goossens M, de Vet H, van Tulder M, Ament A. Criteria list for assessment of methodological quality of economic evaluations: Consensus on Health Economic Criteria. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. avr 2005;21(2):240-5.
114. National Clinical Guideline Centre (UK). Pneumonia: Diagnosis and Management of Community- and Hospital-Acquired Pneumonia in Adults [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2014 [cité 25 juin 2019]. (National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK263426/>
115. Jaime Caro J, Eddy DM, Kan H, Kaltz C, Patel B, Eldessouki R, et al. Questionnaire to assess relevance and credibility of modeling studies for informing health care decision making: an ISPOR-AMCP-NPC Good Practice Task Force report. *Value Health*. mars 2014;17(2):174-82.
116. HIQA_Economic_Guidelines_2018.pdf [Internet]. [cité 25 juin 2019]. Disponible sur: https://www.hiqa.ie/sites/default/files/2018-01/HIQA_Economic_Guidelines_2018.pdf
117. Oppong R, Jit M, Smith RD, Butler CC, Melbye H, Mölstad S, et al. Cost-effectiveness of point-of-care C-reactive protein testing to inform antibiotic prescribing decisions. *Br J Gen Pract*. 1 juill 2013;63(612):e465-71.
118. Hunter R. Cost-Effectiveness of Point-of-Care C-Reactive Protein Tests for Respiratory Tract Infection in Primary Care in England. *Adv Ther*. 2015;32:69-85.
119. M_L_Bal_Soc_Alere.pdf [Internet]. [cité 25 juin 2019]. Disponible sur: https://www.lesjeudisdefleurus.org/uploads/files/compte_rendus/M_L_Bal_Soc_Alere.pdf
120. Oppong R, Jit M, Smith RD, Butler CC, Melbye H, Mölstad S, et al. Cost-effectiveness of point-of-care C-reactive protein testing to inform antibiotic prescribing decisions. *Br J Gen Pract*. juill 2013;63(612):e465-71.
121. Hunter R. Cost-effectiveness of point-of-care C-reactive protein tests for respiratory tract infection in primary care in England. *Adv Ther*. janv 2015;32(1):69-85.
122. Cooke J, Butler C, Hopstaken R, Dryden MS, McNulty C, Hurding S, et al. Narrative review of primary care point-of-care testing (POCT) and antibacterial use in respiratory tract infection (RTI). *BMJ Open Respiratory Research* [Internet]. 2015 [cité 17 juill 2019];2(1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4426285/>
123. Europäisches Zentrum für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten, éditeur. The bacterial challenge, time to react: a call to narrow the gap between multidrug-resistant bacteria in the EU and the development of new antibacterial agents. Stockholm: ECDC; 2009. 42 p. (ECDC/ EMEA joint technical report).
124. WHO | Antimicrobial resistance [Internet]. WHO. [cité 25 juin 2019]. Disponible sur: <http://www.who.int/antimicrobial-resistance/en/>

125. 160518_Final paper_with cover.pdf [Internet]. [cité 25 juin 2019]. Disponible sur: https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf
126. 07_KD_Annual_work_programme.pdf [Internet]. [cité 25 juin 2019]. Disponible sur: https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/aboutus/Key%20Documents/07_KD_Annual_work_programme.pdf
127. de Kraker MEA, Jarlier V, Monen JCM, Heuer OE, van de Sande N, Grundmann H. The changing epidemiology of bacteraemias in Europe: trends from the European Antimicrobial Resistance Surveillance System. *Clin Microbiol Infect.* sept 2013;19(9):860-8.
128. Summary of the latest data on antibiotic consumption in EU: 2017 [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. 2017 [cité 25 juin 2019]. Disponible sur: <http://ecdc.europa.eu/en/publications-data/summary-latest-data-antibiotic-consumption-eu-2017>
129. Cohen R, Lécuyer A, Wollner C, Deberdt P, Thollot F, Henriquet V, et al. Évaluation de l'impact du test rapide de la CRP en microméthode par des pédiatres de ville prenant en charge des enfants de plus de trois mois avec fièvre isolée. /data/revues/0929693X/00150006/08001711/ [Internet]. 12 juin 2008 [cité 17 juill 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/168818>
130. Boulze E, Gallix S. Utilisation du dosage rapide de la protéine C réactive dans la prise en charge des fièvres aiguës de l'enfant en soins primaires: revue de la littérature. :116.
131. Rondeau - TABLE DES MATIERES.pdf [Internet]. [cité 28 juin 2019]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01131724/document>
132. Rashidian A, Omidvari A-H, Vali Y, Sturm H, Oxman AD. Pharmaceutical policies: effects of financial incentives for prescribers. *Cochrane Database Syst Rev.* 4 août 2015;(8):CD006731.
133. Bou-Antoun S, Costelloe C, Honeyford K, Mazidi M, Hayhoe BWJ, Holmes A, et al. Age-related decline in antibiotic prescribing for uncomplicated respiratory tract infections in primary care in England following the introduction of a national financial incentive (the Quality Premium) for health commissioners to reduce use of antibiotics in the community: an interrupted time series analysis. *J Antimicrob Chemother.* 1 oct 2018;73(10):2883-92.
134. CNAM_- _Dossier_de_presse_Rosp_2017_-_25_Avril_2018.pdf [Internet]. [cité 17 juill 2019]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/CNAM_-_Dossier_de_presse_Rosp_2017_-_25_Avril_2018.pdf
135. Prise en charge de la fièvre chez l'enfant [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 23 oct 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2674284/fr/prise-en-charge-de-la-fievre-chez-l-enfant
136. Fièvre avant 3 mois | Pas à Pas en Pédiatrie [Internet]. [cité 6 juill 2019]. Disponible sur: <http://pap-pediatrie.fr/immuno-infectio-parasito/fievre-avant-3-mois>
137. Cours [Internet]. [cité 4 août 2019]. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/media/campus/deploiement/pediatrie/enseignement/fievre/site/html/2.html>
138. leconimprim.pdf [Internet]. [cité 10 juill 2019]. Disponible sur: <http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/corpus/disciplines/pedia/sncped/190/leconimprim.pdf>
139. Traitement du paludisme d'importation de l'enfant | Pas à Pas en Pédiatrie [Internet]. [cité 10 juill 2019]. Disponible sur: <http://pap-pediatrie.fr/immuno-infectio-parasito/traitement-du-paludisme-dimportation-de-lenfant>
140. Masson E. Hématomes cutanés et élévation de la CRP [Internet]. EM-Consulte. [cité 10 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/32273/article/hematomes-cutanes-et-elevation-de-la-crp>
141. Tuberculose : enquête autour d'un cas | Pas à Pas en Pédiatrie [Internet]. [cité 10 juill 2019]. Disponible sur: <http://pap-pediatrie.fr/immuno-infectio-parasito/tuberculose-enquete-autour-dun-cas>

142. Syndrome méningé clinique | Pas à Pas en Pédiatrie [Internet]. [cité 10 juill 2019]. Disponible sur: <http://pap-pediatrie.fr/immuno-infectio-parasito/syndrome-meninge-clinique>
143. Évoquer et diagnostiquer un déficit immunitaire héréditaire | Pas à Pas en Pédiatrie [Internet]. [cité 10 juill 2019]. Disponible sur: <http://pap-pediatrie.fr/hematologie/evoquer-et-diagnostiquer-un-deficit-immunitaire-hereditaire>
144. Overview | Alere Afinion CRP for C-reactive protein testing in primary care | Advice | NICE [Internet]. [cité 7 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/advice/mib81>
145. .Evrard B, Roszyk L, Fattal S, Dastugue B, Sapin V. [Evaluation of rapid, semi-quantitative assay of C-reactive protein in whole blood, Actim CRP]. *Ann Biol Clin (Paris)*. oct 2005;63(5):525-9.
146. e9456a84ac84d7bf9aa8beb37cfada46.pdf [Internet]. [cité 22 oct 2019]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/e9456a84ac84d7bf9aa8beb37cfada46.pdf
147. e9456a84ac84d7bf9aa8beb37cfada46.pdf [Internet]. [cité 22 oct 2019]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/e9456a84ac84d7bf9aa8beb37cfada46.pdf
148. e9456a84ac84d7bf9aa8beb37cfada46.pdf [Internet]. [cité 22 oct 2019]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/e9456a84ac84d7bf9aa8beb37cfada46.pdf
149. Grandfils N, Sermet C. La prescription d'antibiotiques chez les généralistes Evolution 1992-2002. 2004;8.
150. Cavalié - Le coût de la surconsommation d'antibiotiques en F.pdf [Internet]. [cité 22 oct 2019]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/cout_surconsommation_d_antibiotiques_mode_de_compatibilite_.pdf
151. 54.011.003_P.pdf [Internet]. [cité 8 juill 2019]. Disponible sur: http://www.masterpiece.dk/UploadetFiles/10897/138/54.011.003_P.pdf

Annexes

Annexe A : Caractéristiques techniques des appareils CRP quantitatif et semi-quantitatif

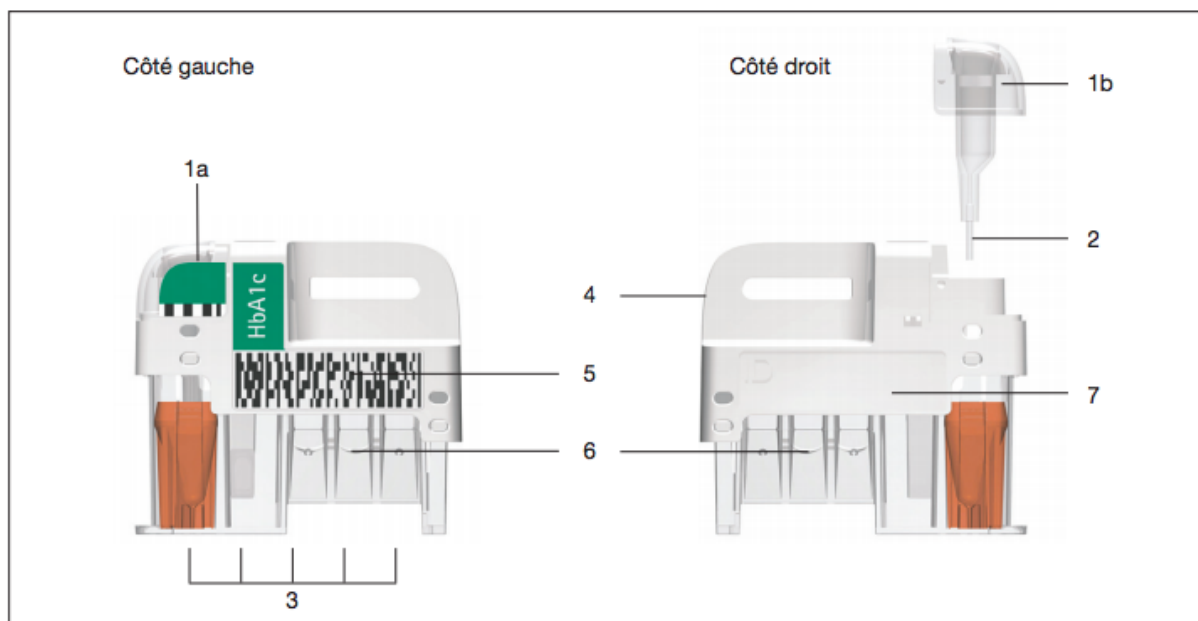
Appareils CRP quantitatif					
Marque déposée	QuikRead go ® CRP et QuikRead go ® Instrument	QuikRead go ® CRP + Hb et QuikRead go ® Instrument	QuikRead go ® CRP et QuikRead ® 101 Instrument	Alere Afinion™ CRP et Alere Afinion™ AS100	NycoCard™ CRP et NycoCard™ Reader II
Méthode	Dosage immunoturbidimétrique	Dosage immunoturbidimétrique	Dosage immunoturbidimétrique	Dosage immuno-chimique en phase solide	Dosage immuno-chimique en phase solide
Taille de l'échantillon	20 ul de sang capillaire	20 ul de sang capillaire	20 ul de sang capillaire	2,5 ul de sang capillaire	5 ul de sang capillaire
Gamme d'analyse	5-200 mg / L	5-200 mg / L	8-160 mg / L	5-200 mg / L	8-200 mg / L
Auto-correction hémocrite	Oui	Oui	Oui	Oui	Non - calibré pour lire 40% Ht ⁽¹⁵¹⁾
Précision (% par rapport au test standard)	6-20%	6-20%	8-12%	1-3%	3-15 %
Temps de l'analyse	50 sec	50 sec	30 sec	1 min 30 s	25 sec
Durée de vie de l'appareil	Environ. 5 ans ou ≥ 50 000 mesures par dispositif	Environ. 5 ans ou ≥ 50 000 mesures par dispositif	Environ. 5 ans ou ≥ 50 000 mesures par dispositif	?	?

Annexe A suite :

Appareils CRP quantitatif					
Marque déposée	Eurolyser CRP et Cube S Analyser	Ichroma™ CRP test et ichroma™ Reader	AFIA™ CRP test et AFIA™ 1™ Analyser	AQT90 FLEX® CRP et AQT90 FLEX ® analyser	Microsemi™ CRP et Microsemi™ analyser
Méthode	Dosage immunoturbidimétrique	Immuno-dosage en fluorescence	Immuno-dosage en fluorescence	Dosage immuno-chimique "sandwich" en phase solide	Dosage immunoturbidimétrique
Taille de l'échantillon	5 ul échantillon de sang capillaire (sang veineux / sérum)	10 ul échantillon de sang capillaire (sang veineux / plasma / sérum)	10ul ou 50 ul échantillon de sang capillaire du doigt ou du talon (sang / plasma / sérum)	2 ml d'échantillon de sang veineux (plasma)	18 ul échantillon de sang capillaire
Gamme d'analyse	2,0 - 240 mg / L	2,5 - 300 mg / L	0,5 -200 mg / L	5-500 mg / L	2,0 - 230 mg / L
Auto-correction hémocrite	Oui	Non	Non	Oui	Oui
Précision (% par rapport au test standard)	7-17%	6-13%	?	?	?
Temps de l'analyse	5 min	5 min	5 min	13,5 min	4,5 min
Durée de vie de l'appareil	?	?	?	?	

	Appareils CRP quantitatif		Appareils CRP semi-quantitatif		
Marque déposée	Spin-it disque jetable CRP	CRP IS® kits de test	ACTIM ® CRP	Clear-test®	FebriDx
Taille de l'échantillon	5 uL échantillon de sang capillaire	10 uL échantillon de sang capillaire	10 uL échantillon de sang capillaire	10 uL échantillon de sang capillaire	5 uL échantillon de sang capillaire
Gamme d'analyse	4,0 à 200 mg / L	5-400 mg / L	0 -> 80 mg / L	0 -> 80 mg / L	≥ 20 mg / L
Auto-corrrection hémato-crite	Non	Oui	Non	Non	Non
Temps de l'analyse	1-3 min	8 min	7 min	7 min	10 min
Durée de vie de l'appareil	Non reporté	Non reporté	bande à usage unique	bande à usage unique	bande à usage unique

Annexe B : Kit d'analyse CRP : cassette de dosage Alere Afinion™ et ses parties fonctionnelles



- 1 Dispositif d'échantillonnage: Pour le prélèvement de l'échantillon de patient ou de contrôle.
1a - position fermée
1b - position soulevée
- 2 Capillaire: Capillaire en verre destiné à contenir l'échantillon.
- 3 Puits de réaction: Contiennent tous les réactifs nécessaires à la réalisation d'un dosage.
- 4 Poignée: Pour une manipulation correcte de la cassette.
- 5 Étiquette code barre: Contient des informations spécifiques au dosage et au lot pour l'appareil.
- 6 Zone de lecture optique: Zone de mesure de transmission.
- 7 Espace ID: Espace destiné à l'identification de l'échantillon, par écrit ou avec étiquette.

Annexe C : Remboursement de l'utilisation de la CRP capillaire dans les différents pays européens

Pays	Remboursement
Allemagne	Oui (seulement en ambulatoire)
Belgique	Oui
Danemark	Oui
Espagne	Oui (ambulatoire et hospitalier)
Estonie	Oui
Finlande	Oui
France	Non
Irlande	Non
Italie	Oui
Lituanie	Oui
Norvège	Oui
Pays-Bas	Oui
Pologne	Oui (ambulatoire et hospitalier)
Slovaquie	Oui
Slovénie	Oui (urgences et ambulatoire)
Suède	Oui
Suisse	Oui
Royaume-Uni	Oui

Annexe D :

ETUDE	TYPE ETUDE
Cals et al. (2011); Pays-Bas	Analyse coût-efficacité
Oppong et al. (2013); La Norvège et la Suède	Analyse coût-efficacité Analyse coût-utilité
Hunter (2015); Royaume-Uni	Analyse coût-utilité
Hunter (2015); Royaume-Uni	Analyse coût-utilité
Oppong et al. (2018); Europe (Belgique, Pays-Bas, Pologne, Espagne, Royaume-Uni)	Analyse coût-efficacité Analyse coût-utilité

FICHE DE RECUEIL DES DONNÉES

-Âge : (Critère d'inclusion 3 mois – 18 ans)

-Sexe :

-Durée fièvre :

-Symptôme :

- ORL OUI NON
- Digestif OUI NON
- Pulmonaire OUI NON
- Urinaire OUI NON
- Pas de point d'appel OUI NON
- Cutané OUI NON
- Orthopédique OUI NON
- Autre :

-Température en consultation : °C

-Température au domicile : °C

Après TDR-CRP

-Valeur de la TDR-CRP :

-Prescription d'examen complémentaire après avoir connu la valeur de la TDR-CRP : OUI NON

-Prescription d'antibiotiques après avoir connu la valeur de la TDR-CRP : OUI NON

- Hospitalisation : OUI NON

PROJET DE THÈSE : UTILITE CRP CAPILLAIRE

Dans le cadre de ma thèse, j'ai besoin de votre aide pour **remplir des questionnaires** sur la prise en charge des infections aidées par l'apport de la CRP capillaire en pédiatrie.

Contexte :

La fièvre est un motif fréquent de consultation en pédiatrie. Celle-ci, est définie par une élévation de la température centrale au-dessus de 38° C.

Devant ce tableau clinique, le praticien a pour rôle de distinguer les pathologies virales et bactériennes, mais cela est parfois très difficile.

Face à ce flou clinique et la peur de manquer une infection bactérienne débutante, découle la prescription d'examen complémentaire et d'antibiotique trop souvent injustifié.

La CRP capillaire permet d'aider le médecin dans sa prise en charge.

Nous avons émis l'hypothèse que les tests rapides d'orientation diagnostique de protéine C réactive au cours de la consultation aident de façon équivalente le pédiatre urgentiste et le médecin généraliste dans la prise en charge des enfants présentant un tableau d'hyperthermie.

Afin de confirmer ou infirmer cette hypothèse, une étude comparative a été menée sur les différentes stratégies de prise en charge des enfants fébriles appuyées par la CRP capillaire

Si vous pouviez prendre quelques minutes pour **remplir le questionnaire après chaque utilisation du test CRP capillaire**

Pedrosa Jonathan

SERMENT

- *En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.*
- *Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*
- *Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*
- *Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*



FICHE PROJET THESE

<p>Résumé</p>	<p>Contexte : La fièvre est un motif fréquent de consultation en pédiatrie. Celle-ci, est définie par une élévation de la température centrale au-dessus de 38° C. Devant ce tableau clinique, le praticien a pour rôle de distinguer les pathologies virales et bactériennes, mais cela est parfois très difficile. Face à ce flou clinique et la peur de manquer une infection bactérienne débutante, découle la prescription d'examen complémentaire et d'antibiotique trop souvent injustifié.</p> <p>Un des grands objectifs du gouvernement sur le plan de la santé est la diminution de l'antibiothérapie dans le cas de pathologie virale. En ce sens, de nouveaux tests rapides d'orientation diagnostique infectieux ont été créés, dont le Test de diagnostic rapide – C reactive protein (TDR-CRP), utilisable en ambulatoire et ayant comme objectif un meilleur usage des antibiotiques.</p> <p>La protéine C réactive (abrégée CRP, de l'anglais C-reactive protein) est une protéine de phase aiguë synthétisée principalement par le foie, mais aussi par le tissu adipeux. Elle joue un rôle important dans les réactions inflammatoires, et sert de marqueur biologique à celles-ci.</p> <p>Le TDR CRP permet aux cliniciens de s'orienter sur la causalité bactérienne ou virale de l'infection. Le résultat est fourni en quelques minutes.</p> <p>Néanmoins, le dosage du TDR-CRP n'est pas infaillible et ne peut à lui seul faire office de diagnostic, mais est un complément d'un examen clinique bien mené. Nous avons émis l'hypothèse que les tests rapides d'orientation diagnostique de protéine C réactive au cours de la consultation aident de façon équivalente le pédiatre urgentiste et le médecin généraliste dans la prise en charge des enfants présentant un tableau d'hyperthermie.</p> <p>Méthode : Cette étude a été conçue comme un essai multicentrique, ouvert, non randomisé comparant la prescription d'antibiotiques, d'examen complémentaires et d'hospitalisation selon les valeurs de la CRP capillaire en pédiatrie ambulatoire et urgence pédiatrique, dans une population âgée de 3 mois à 18 ans.</p> <p>Résultat : Aucune différence significative n'a été mise en évidence sur la prise en charge des enfants atteints de fièvre entre les deux groupes. On retrouve dans les 2 groupes une diminution significative de prescriptions d'antibiotique et d'examen complémentaires. Cela laisse suggérer qu'une démocratisation de cet outil en médecine générale pourrait permettre une nette diminution de la prescription d'antibiotique.</p> <p>Un frein important à cette diffusion est le facteur économique puisqu'il n'existe aucune cotation de l'acte ni aucun d'aide financière pour l'achat des dispositifs.</p>
<p>Mots-clés</p>	<p>Fast CRP / Protein C réactive / quick CRP / ambulatoire / médecine générale / TDR-CRP / CRP capillaire / micro-méthode CRP / auto-mesure CRP</p>