



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2018

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Intérêt du dosage de la protéine C réactive par des méthodes de
biologie délocalisée en soins primaires**

UNE REVUE DE LA LITTERATURE

Présentée et soutenue publiquement le 22 mars 2018 à 16 heures
au Pôle Formation
Par Romain Ragimbeau

COMPOSITION DU JURY :

Présidente :

Madame le Professeur Florence Richard

Assesseurs :

**Monsieur le Professeur Jean-Marc Lefebvre
Madame le Docteur Susanna Schraen**

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Guy-Serge Kessy

Avertissement

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises
dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

Liste des abréviations

ATB : Antibiotique

BD : Biologie Délocalisée

BD-CRP : biologie délocalisée de la CRP

ECBU : Examen Cyto-Bactériologique des Urines

IC95 : intervalle de confiance à 95%

I² : hétérogénéité statistique

INR : International Normalised Ratio

LBM : Laboratoire de Biologie Médicale

MG : Médecin Généraliste

NHS : National Health Service (système de santé public du Royaume-Uni)

RR : Risque Relatif

SGA : Streptocoque du Groupe A

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : Odd Ratio

TDR : Test de Diagnostic Rapide

VAS : Voies Aériennes Supérieures

VAI : Voies Aériennes Inférieures

Table des matières

| | |
|--|----|
| TABLE DES MATIERES | 6 |
| RESUME | 8 |
| 1.INTRODUCTION | 10 |
| 1.1. GENERALITES..... | 10 |
| 1.2. LA PROTÉINE C RÉACTIVE (CRP)..... | 12 |
| 1.2.1. Structure, fonction et cinétique..... | 12 |
| 1.2.2. Variations et interprétation..... | 12 |
| 1.2.3. Méthodes classiques de dosage de la CRP..... | 13 |
| 1.3. LA BIOLOGIE DÉLOCALISÉE..... | 13 |
| 1.3.1. Généralités..... | 14 |
| 1.3.2. La biologie délocalisée de la CRP (BD-CRP)..... | 14 |
| 1.3.2.1. Méthodes de dosage..... | 14 |
| 1.3.2.2. Utilisation à l'étranger..... | 15 |
| 1.4. JUSTIFICATION ET OBJECTIFS DE L'ÉTUDE..... | 16 |

| | |
|---|----|
| 2. METHODE | 18 |
| 2.1. CRITÈRES DE SÉLECTION DES ÉTUDES..... | 18 |
| 2.1.1. Critères d'éligibilité des études..... | 18 |
| 2.1.2. Critères d'exclusion des études..... | 18 |
| 2.2. RECUEIL DES INFORMATIONS..... | 19 |
| 2.3. EVALUATION QUALITATIVE DES ÉTUDES..... | 20 |
| 2.4 STRATÉGIE DE RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE..... | 20 |
| 2.4.1. Recherche des études quantitatives..... | 20 |
| 2.4.2. Recherche des études qualitatives..... | 20 |
| 2.4.3. Recherche des thèses réalisées en France..... | 21 |
| 3. RESULTATS | 22 |
| 3.1. RÉSULTATS DE LA RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE..... | 22 |
| 3.1.1. Dans Medline et Google Scholar..... | 22 |
| 3.1.2. Recherche des thèses dans SUDOC..... | 22 |
| 3.2. ANALYSE THEMATIQUE DES RESULTATS QUALITATIFS..... | 32 |
| 3.2.1. Réduction de l'incertitude diagnostique..... | 32 |
| 3.2.2. Impact sur la relation médecin-patient..... | 35 |
| 3.2.3. Obstacles a l'utilisation de la BD-CRP en soins primaires..... | 37 |
| 4. DISCUSSION | 46 |
| 4.1 RÉSUMÉ DES PRINCIPAUX RÉSULTATS..... | 46 |
| 4.1.1 Résultats quantitatifs..... | 50 |
| 4.1.2. Résultats qualitatifs..... | 50 |
| 4.2. FORCES ET FAIBLESSES DE CETTE ETUDE..... | 53 |
| 4.3. IMPLICATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE FUTURE..... | 54 |
| 5. CONCLUSION | 56 |

RÉSUMÉ

Contexte :

En soins primaires, la sur-prescription d'antibiotiques constitue un problème majeur de santé publique en terme de résistance aux antibiotiques, et les prescriptions d'examens paracliniques (notamment biologiques) représentent des dépenses importantes pour l'assurance maladie. Des méthodes de biologie délocalisée (BD) permettent de doser directement au cabinet la protéine C réactive (CRP), biomarqueur inflammatoire sanguin qui augmente en cas d'infection virale ou bactérienne. Ces techniques sont utilisées en routine dans plusieurs pays européens mais leur usage reste très marginal en France.

Objectifs :

Principalement il s'agit de déterminer si le dosage délocalisé de la CRP en soins primaires par des médecins généralistes ou des pédiatres contribue à la réduction de la prescription d'antibiotiques et d'examens paracliniques. Secondairement, nous étudierons comment la BD de la CRP est perçue par les médecins et les patients afin de caractériser les adjuvants et les obstacles à son usage en soins primaires.

Méthode :

Une revue de la littérature a été conduite. Les bases de données Medline, Google Scholar et SUDOC ont été utilisées. Elle a inclus les études observationnelles prospectives, interventionnelles, qualitatives, et les revues systématiques de la littérature réalisées en soins primaires en France et à l'étranger. Les études ont été qualitativement évaluées par l'investigateur en utilisant les grilles de lecture Cochrane et CASP.

Résultats :

Sur 997 références identifiées, 19 études ont été incluses dont 11 quantitatives et 8 qualitatives. Le dosage délocalisé de la CRP est une méthode efficace pour réduire les prescriptions d'antibiotiques concernant les infections des voies aériennes supérieures et inférieures chez l'adulte sans augmenter le risque de complication. Il semble également contribuer à la réduction du nombre de bilans biologiques sanguins prescrits. Son acceptabilité est très bonne parmi les médecins utilisateurs et les patients, mais son introduction élargie en soins primaires se heurte à plusieurs barrières, dont la principale est la problématique de son financement.

Conclusion :

La biologie délocalisée de la CRP mérite d'être mise à la disposition des médecins français exerçant en ambulatoire car elle pourrait être un avantage en terme de santé publique. Cependant il reste encore à définir un modèle économique national pour cette technologie et son intérêt doit encore faire ses preuves dans d'autres indications que les infections respiratoires de l'adulte.

1. INTRODUCTION

1.1 GENERALITES

Les symptômes infectieux sont un motif fréquent de consultation en soins primaires, aussi bien en médecine générale qu'en pédiatrie, pour lesquels se pose la question de la conduite à tenir en termes diagnostiques (prescription d'examens complémentaires biologiques ou radiologiques) et thérapeutiques (traitement symptomatique simple ou par anti-infectieux de type antibiotique principalement).

Concernant les examens paracliniques, notamment biologiques, même s'ils sont souvent indispensables à la prise en charge optimale du patient, le recours fréquent à leur utilisation représente une dépense importante pour l'assurance maladie (1).

Les prescriptions inappropriées d'antibiotiques favorisent l'apparition de résistances bactériennes aux antibiotiques, problème majeur de santé publique responsable d'une hausse de la mortalité et d'hospitalisations prolongées (2).

Même si le milieu hospitalier constitue un lieu propice à l'apparition de résistances aux antibiotiques (3); les soins primaires sont également un cadre pour l'apparition de souches bactériennes résistantes car la majeure partie des antibiotiques est prescrite et consommée en ambulatoire. En France, 90% de la consommation d'antibiotiques se fait en ville et 70% des prescriptions sont le fait des médecins généralistes (4).

De 2011 à 2015, contrairement à certains pays comme la Suède, les Pays-Bas, la Finlande ou l'Espagne, la France n'est pas parvenue à réduire significativement sa consommation d'antibiotiques ce qui faisait d'elle le 4ème pays le plus consommateur en Europe sur 30 pays étudiés ; malgré les recommandations des

sociétés savantes et les différentes campagnes d'information pour limiter leur utilisation (3,4).

On note également une forte disparité dans la prescription d'antibiotiques, entre des pays européens dont le niveau de vie est comparable : pour 1 boîte d'antibiotiques qui était consommée par jour pour 1000 habitants en Suède ; 4,7 boîtes étaient consommées en France en 2015 (3).

Afin d'endiguer ce problème, l'OMS a adopté en 2015 un « plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens » (2). Il préconise de lutter contre l'augmentation du volume d'antimicrobiens prescrits à l'échelle mondiale mais également d'optimiser leur prescription en faisant bénéficier les cliniciens d'outils diagnostiques efficaces, rapides et peu coûteux.

1.2. LA PROTÉINE C RÉACTIVE (CRP)

1.2.1. Structure, fonction et cinétique

C'est une protéine pentamérique de la phase aiguë de l'inflammation découverte en 1930 par William Tillet et Thomas Francis dans le sérum de patients infectés par *Streptococcus pneumoniae* (5,6).

Elle est synthétisée par le foie en réponse à une élévation sérique de cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine 6, l'interleukine 1 β ou le TNF α , produites lors de l'activation leucocytaire caractéristique de la phase inflammatoire (5,6).

Elle fait partie des protéines impliquées dans l'immunité innée : après opsonisation microbienne ou de cellules nécrotiques, elle permet leur élimination en liant le fragment C1q ce qui active la voie classique du complément, et en liant les récepteurs Fc γ RI / Fc γ RIIa ce qui permet leur phagocytose par les macrophages et les polynucléaires neutrophiles.

Elle s'élève dans les 6 à 8 heures suivant le début de la réaction inflammatoire, atteint son pic en 36-48 heures puis ne normalise rapidement en raison d'une demi-vie de 19 heures dès que le processus inflammatoire prend fin.

1.2.2. Variations et interprétation

En situation physiologique, sa concentration sérique médiane est de 0,8 mg/L (l'écart interquartile variant de 0.3 à 1.7 mg/L) et sa valeur reste inférieure à 10 mg/L dans 99% des échantillon sériques humains normaux. Elle peut s'élever jusqu'à 1000 fois sa concentration de base lors d'une réponse inflammatoire intense (5–7).

C'est donc un marqueur très sensible mais peu spécifique car de nombreuses maladies caractérisées par un état inflammatoire sont susceptibles de faire augmenter la CRP : infections (tous germes pathogènes), maladies inflammatoires systémiques, maladie thrombo-embolique, cancer, nécrose tissulaire, obésité...

En pratique clinique, elle est fréquemment utilisée comme un biomarqueur de l'inflammation, notamment dans le cas des maladies infectieuses.

A elle seule, la CRP ne permet pas de faire la distinction entre une infection virale et bactérienne. Néanmoins sa concentration sérique a tendance à être plus élevée lors des infections bactériennes. Une valeur de CRP au delà de 100 mg/L est plus fréquemment associée à une infection bactérienne, même si certaines infections virales peuvent également donner des valeurs de CRP très élevées. Inversement, une valeur inférieure à 10 mg/L, si l'on tient compte de la cinétique d'élévation du marqueur, n'est qu'exceptionnellement associée à un processus infectieux (5,8). Par exemple, le risque d'infection bactérienne sévère chez l'enfant fébrile en soins primaires lorsqu'un dosage de CRP est négatif est estimé à 0,3% (9).

1.2.3. Méthodes classiques de dosage de la CRP

Deux techniques, basées sur l'immunoprécipitation en milieu liquide, sont actuellement employées en routine pour doser la CRP : la néphélométrie et la turbidimétrie. Rapides et automatisées, elles permettent d'obtenir un résultat quantitatif précis. Ce dosage est réalisé au sein des laboratoires de biologie médicale sur prescription médicale à partir d'un prélèvement sanguin veineux (5 à 10 mL).

1.3. LA BIOLOGIE DÉLOCALISÉE

1.3.1. Généralités

La biologie délocalisée (BD) est définie par la Société Française de Biologie Clinique comme « l'ensemble des analyses réalisées par des médecins non biologistes ou du personnel non médical en dehors des locaux dédiés spécifiquement à la biologie médicale dans un établissement de soins ».

Les médecins exerçant en soins primaires ont besoin d'outils faciles et abordables afin d'améliorer la qualité des soins ambulatoires. La biologie délocalisée est susceptible de répondre à ces besoins car elle a l'avantage d'être rapide et peu invasive, ce qui facilite son acceptabilité par les patients.

Aujourd'hui, de nombreux biomarqueurs sont aisément quantifiables par des techniques de biologie délocalisée, au sein du cabinet médical. Certaines de ces techniques sont couramment utilisées en soins primaires telles que la bandelette réactive urinaire ou encore le test de diagnostic rapide du streptocoque β hémolytique du groupe A (SGA).

Ces deux techniques font d'ailleurs l'objet de recommandations de bonne pratique et permettent de guider le clinicien quant à la prescription d'examens paracliniques (ECBU) ou d'antibiotiques (traitement des angines).

1.3.2. La biologie délocalisée de la CRP (BD-CRP)

1.3.2.1. Méthodes de dosage

La valeur de la CRP peut aujourd'hui être estimée de manière fiable en soins primaires par des méthodes de biologie délocalisée (BD-CRP) à l'aide d'un prélèvement sanguin capillaire de très faible volume (moins de 20 μ L), rapide et peu invasif (10,11).

a) Méthodes quantitatives :

Elles nécessitent un appareil de mesure, et sont utilisées dans les pays ayant adopté en routine la BD-CRP.

A titre d'exemple, citons trois appareils fréquemment retrouvés dans les publications concernant la BD-CRP. Ces appareils sont conformes à la réglementation européenne concernant les appareils médicaux de diagnostic *in vitro* (directive 98/79/EC).

| Appareil | Laboratoire | Méthode | Intervalle de CRP | Volume de sang total | Délai d'obtention du résultat |
|---------------------|-------------------|----------------------|-------------------|----------------------|-------------------------------|
| NycoCard CRP Reader | Alere | Immunochimique | 8 à 200 mg/L | 5 µL | 3 minutes |
| Alere Afinion CRP | Alere | Immunochimique | 8 à 200 mg/L | 1,5 µL | 4 minutes |
| QuickRead CRP | Orion Diagnostica | Immunturbidimétrique | 8 à 160 mg/L | 20 µL | 3 minutes |

b) Méthodes semi-quantitatives

Elles ne donnent pas une valeur précise mais un intervalle dans lequel se trouve la valeur réelle de la CRP. Ces méthodes sont immuno-chromatographiques, c'est-à-dire qu'elles sont basées sur le principe d'une bandelette réactive laissant apparaître une bande colorée au contact du sang capillaire indiquant l'intervalle dans lequel se trouve la CRP. Par exemple : CRP < 10 mg/L ; CRP comprise en 10 et 40 mg/L ; CRP comprise en 40 et 80 mg/L ; CRP > 80 mg/L.

1.3.2.2. Utilisation à l'étranger

La BD-CRP est couramment utilisées en Suisse, en Scandinavie (Norvège, Suède, Danemark) et aux Pays-Bas (12). En 2002, 42% des suédois consultant leur médecin généraliste pour une infection respiratoire bénéficiaient ainsi d'un dosage délocalisé de la CRP (13) et en 2014, 48% des médecins généralistes néerlandais déclaraient utiliser des techniques de BD-CRP (14). Il est intéressant de noter que ces pays font partie des plus faibles consommateurs d'antibiotiques en Europe alors que la France se classe parmi les consommateurs les plus importants (3). Également, plusieurs études ont déjà suggéré que l'utilisation de ces méthodes était associée à une réduction de la prescription d'antibiotiques (15,16).

Au Royaume-Uni, depuis 2014, l'utilisation de la BD-CRP fait d'ailleurs partie des recommandations de bonne pratique du NICE (National Institute of Health and Care Excellence) concernant la prescription d'antibiotiques pour les patients présentant des symptômes d'infection respiratoire des voies aériennes inférieures ; il s'appuie sur des recommandations émises en 2011 par l'ERS (European Respiratory Society) et l'ESCMID (The European Society for Clinical Microbiology and Infectious Disease) (17,18).

Le NICE propose l'algorithme suivant : pour tout patient présentant une fièvre évoluant depuis au moins 4 jours et pour lequel une pneumopathie infectieuse est suspectée, un dosage de la CRP en biologie délocalisée doit être réalisé en première intention :

- Ne pas prescrire d'antibiotiques en cas de CRP inférieure à 20 mg/L ;
- Délayer la prescription d'antibiotiques en cas d'aggravation clinique si la CRP est initialement comprise entre 20 et 100 mg/L
- Proposer une antibiothérapie à l'issue de la première consultation si la CRP dépasse les 100 mg/L.

1.4. JUSTIFICATION ET OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

L'intérêt de la BD-CRP en soins primaires n'est pas consensuel à l'heure actuelle car les études sont encore peu nombreuses et les résultats controversés.

Ainsi, aucune recommandation n'existe en France concernant le dosage délocalisé de la CRP et les médecins français faisant usage de ces techniques dans leur pratique clinique ne sont pas remboursés par l'assurance maladie ce qui est un frein à leur utilisation.

Les deux revues systématiques déjà conduites sur le sujet (19,20) se focalisaient uniquement sur les infections respiratoires du point de vue quantitatif, ce qui n'est pas représentatif de l'ensemble des infections rencontrées en soins primaires, et ne permettaient pas de conclure définitivement sur la question de la réduction du nombre d'antibiotiques prescrits. Par ailleurs, aucune d'entre elles n'incluaient les études réalisées en France, la question de la réduction des examens paracliniques n'était pas abordée et les études qualitatives n'étaient pas incluses ce qui ne donnait

pas d'information sur la perception de l'utilisation de la BD-CRP par les médecins et les patients.

Un travail de synthèse bibliographique était donc utile afin d'intégrer les données issues d'études interventionnelles plus récentes, celles issues d'études observationnelles, celles réalisées en France, et enfin les résultats issus des études qualitatives afin d'évaluer globalement la pertinence de l'utilisation des techniques de BD-CRP en soins primaires.

L'objectif de cette étude est double. Premièrement, à travers une revue des études quantitatives, nous essaierons de déterminer si l'utilisation des méthodes de BD-CRP par des médecins généralistes ou des pédiatres exerçant en soins primaires contribue à la réduction de la prescription d'antibiotiques et d'examens paracliniques. Deuxièmement, grâce à une analyse de la littérature qualitative, il s'agira de comprendre comment la BD-CRP est perçue à la fois par les médecins et les patients afin de caractériser les obstacles et les adjuvants à l'utilisation de la BD-CRP en soins primaires.

2. MÉTHODE

Une revue de la littérature a été conduite par l'investigateur.

2.1. CRITÈRES DE SÉLECTION DES ÉTUDES

2.1.1. Critères d'éligibilité des études

- 1- Il s'agissait d'une étude observationnelle, interventionnelle ou qualitative réalisée en soins primaires en France ou à l'étranger.
- 2- Les patients inclus consultaient pour un syndrome infectieux défini par la présence de fièvre ou de symptômes infectieux (quelle que soit la localisation) et l'âge des patients devait être supérieur à 3 mois.
- 3- Un dosage de la CRP par une méthode de biologie délocalisée devait être réalisé.
- 4- Il était mesuré le taux de prescription d'antibiotiques et d'examens complémentaires biologiques ou radiologiques pour les études quantitatives
- 5- Il était évalué la perception des médecins concernant l'utilisation des méthodes de BD-CRP pour les études qualitatives.

2.1.2. Critères d'exclusion des études

- 1- Études transversales, études déjà incluses dans une revue systématique, études économiques exclusives, revues non systématiques de la littérature.
- 2- L'étude incluait une population non représentative des soins primaires (services d'urgence, hospitaliers).
- 3- L'étude était rédigée dans une autre langue que le Français ou l'Anglais.
- 4- L'étude présentait des biais méthodologiques importants après évaluation qualitative.

2.2. RECUEIL DES INFORMATIONS

Pour chaque étude incluse les informations suivantes ont été recueillies de manière systématique :

- Type d'étude
- Durée de l'étude et lieu de réalisation
- Objectif de l'étude
- Population : âge / critères d'inclusion / nombres de sujets inclus
- Caractéristiques de l'intervention, du comparateur ou des groupes comparés.
- Critère de jugement principal
- Résultats principaux

2.3. EVALUATION QUALITATIVE DES ÉTUDES

- Les études interventionnelles ont été évaluées à l'aide de la grille « *Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias* »
- Les études observationnelles ont été évaluées à l'aide de la grille « *Critical Appraisal Skills Programme Checklist – Cohort Study Checklist* ».
- Les revues systématiques ont été évaluées à l'aide de la grille « *Critical Appraisal Skills Programme Checklist – Systematic Review Checklist* ».
- Les études qualitatives ont été évaluées à l'aide de la grille « *Critical Appraisal Skills Programme Checklist – Qualitative Checklist* ».

2.4 STRATÉGIE DE RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE

2.4.1. Recherche des études quantitatives

La recherche a été effectuée dans la base de donnée électronique MEDLINE par l'utilisation du moteur de recherche PubMed à l'aide de termes issus du « Medical Subject Headings » (MeSH) sous la forme des équations de recherche suivante :

Equation de recherche n°1

(c-reactive protein[MeSH Terms]) AND
(General Practitioners[MeSH Terms] OR
general practice[MeSH Terms] OR family
practice[MeSH Terms] OR Primary Health
Care[MeSH Terms] OR Point-of-Care
systems[MeSH Terms])

Equation de recherche n°2

(C-Reactive Protein/analysis[MeSH Terms])
AND France[MeSH Terms]

2.4.2. Recherche des études qualitatives

La recherche a été effectuée dans MEDLINE en utilisant l'équation de recherche suivante :

Equation de recherche n°3

(qualitative research[MeSH Terms]) AND
point-of-care systems[MeSH Terms]

Puis une recherche plus élargie a été réalisée dans Google Scholar en utilisant l'équation de recherche suivante :

Equation de recherche n°4

"point-of-care tests" AND qualitative study AND CRP

2.4.3. Recherche des thèses réalisées en France

Afin d'obtenir plus spécifiquement des données représentatives du cas français, une recherche dans la base de donnée électronique du Système Universitaire de Documentation (SUDOC), qui référence l'ensemble des thèses réalisées en France, a également été effectuée.

Les références ont été identifiées en utilisant les mots clés suivants seuls et en association : « CRP / protéine C-réactive / CRP capillaire / test diagnostique / test rapide / dosage rapide / biologie délocalisée ».

Puis les mémoires de thèses ont été obtenus et consultés par l'intermédiaire de la bibliothèque universitaire de l'Université Lille 2.

3. RÉSULTATS

3.1. RÉSULTATS DE LA RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE

3.1.1. Dans Medline et Google Scholar

Les 4 équations de recherche ont permis d'identifier 997 références. Une première lecture basée sur les titres et les résumés a permis de sélectionner 27 articles sur la base des critères d'éligibilité et d'exclusion. Les études ayant déjà fait l'objet d'une évaluation en revue systématique ou méta-analyse elle-même incluse dans cette thèse ont été exclues afin d'éviter les redondances.

Les 27 études sélectionnées ont été lues dans leur intégralité et qualitativement évaluées. Une étude observationnelle (21), une méta-analyse (22), quatre thèses et une étude qualitative ont été exclues en raison de biais méthodologiques importants. Une revue non systématique a également été exclue (20) car elle évaluait des articles déjà inclus dans la revue systématique Cochrane de *Aabenhus, 2014*. Au total 19 articles comportant 11 études quantitatives et 8 qualitatives ont été inclus dans cette revue (**Figure 1 et Figure 2**).

Les caractéristiques de chacune des études quantitatives incluses ainsi que leurs résultats principaux sont synthétisés dans les tableaux de la **Figure 3**. Concernant les études qualitatives, leurs caractéristiques sont présentées dans la **Figure 4** et les résultats synthétisés sous forme narrative à l'aide d'une analyse thématique.

3.1.2. Recherche des thèses dans SUDOC

La recherche initiale dans la base de donnée SUDOC a permis d'identifier 19 références parmi lesquelles 5 thèses ont été sélectionnées sur la base du titre et du résumé. Ces 5 thèses ont été lues dans leur intégralité, 4 d'entre elles furent exclues en raison de biais méthodologiques importants, 1 seule a été incluse dans l'analyse finale (Motté, 2013).

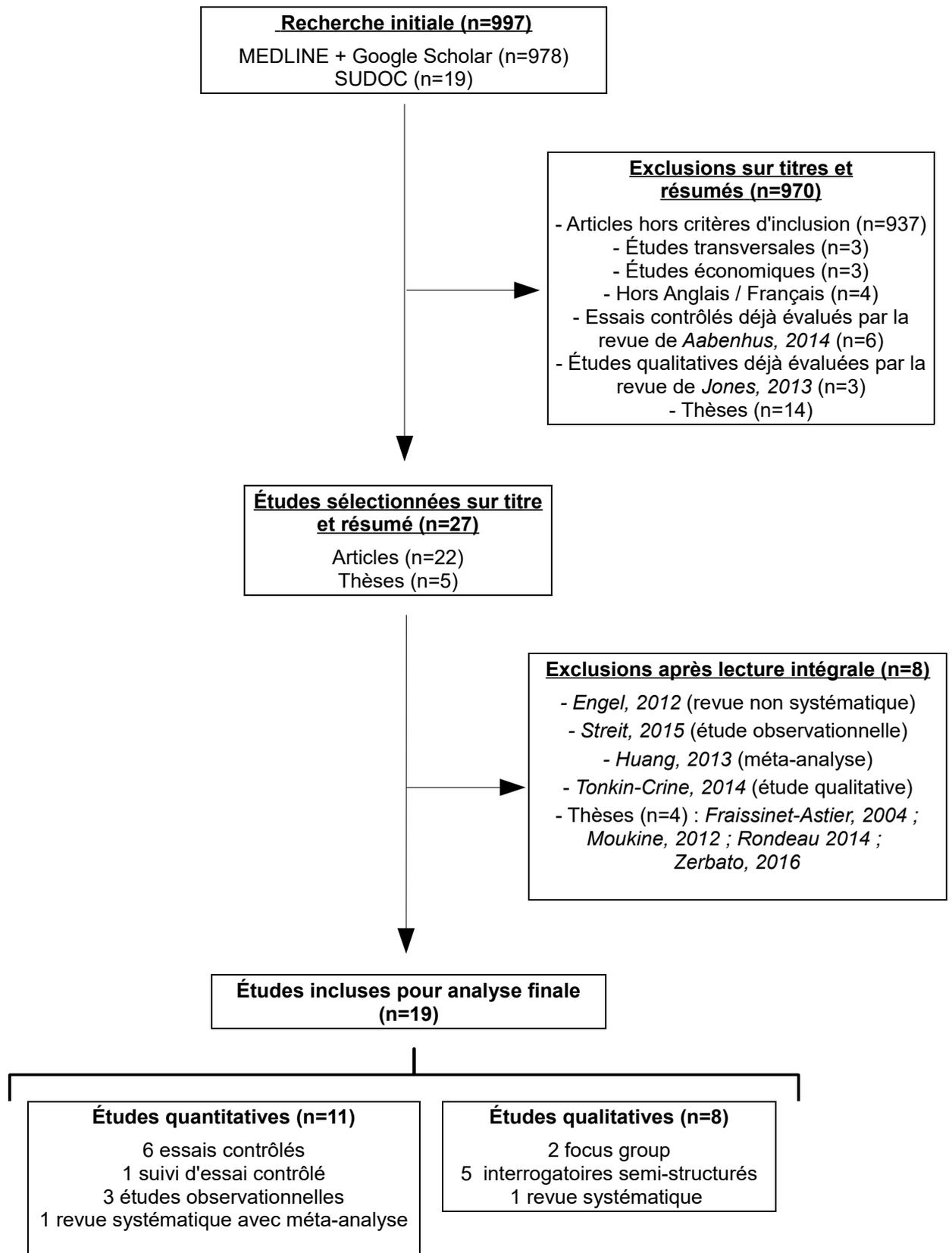


Figure 1 : diagramme de flux de la sélection des études

Figure 2.1 : évaluation qualitative des revues systématiques de la littérature

| CASP : Systematic Review Checklist | Jones, 2013 (qualitative) | Aabenhus, 2014 (quantitative) |
|---|--------------------------------------|--|
| La revue pose-t-elle une question précise ? | + | + |
| Les auteurs ont-ils recherché des publications adaptées pour répondre à la question ? | + | + |
| Toutes les études pertinentes ont-elles été incluses ? | + | + |
| Les auteurs ont-ils correctement évalué la qualité méthodologiques des études incluses ? | + | + |
| Si les résultats de la revue ont été combinés était-il justifié de le faire ? | + | + |
| Les résultats sont-ils présentés de manière précise ? | + | + |
| Les résultats sont-ils extrapolables à la population d'intérêt ? | + | + |
| Tous les résultats importants ont-ils été considérés ? | + | + |
| Le rapport bénéfice-risque est-il favorable lorsqu'on considère les effets secondaires et les coûts ? | ? | + |

Figure 2.2 : évaluation qualitative des études observationnelles

| CASP : Cohort Study Checklist | Bjerrum, 2004 | Jakobsen, 2010 | Lindström, 2015 |
|--|--------------------------|---------------------------|----------------------------|
| L'étude abordait-elle un problème clairement ciblé? | + | + | + |
| La cohorte a-t-elle été recrutée de manière acceptable? | - | + | ? |
| L'exposition a-t-elle été mesurée avec précision afin de minimiser les biais? | + | + | + |
| Le résultat a-t-il été mesuré avec précision pour minimiser les biais? | + | + | + |
| Les auteurs ont-ils identifié tous les facteurs de confusion importants? | + | + | + |
| Ont-ils pris en compte les facteurs de confusion dans la conception / l'analyse? | + | + | + |
| Le suivi des sujets était-il complet ? | - | + | + |
| Le suivi des sujets était-il suffisamment long? | + | + | + |
| Les résultats sont-ils crédibles ? | ? | + | + |
| Les résultats peuvent-ils être appliqués à la population locale ? | + | + | + |
| Les résultats de cette étude correspondent-ils à d'autres preuves disponibles? | ? | + | ? |

Figure 2.3 : évaluation qualitative des études interventionnelles

| Auteurs et année | Méthode de randomisation | Randomisation en aveugle | Aveugle appliqué aux participants | Aveugle appliqué aux investigateurs | Traitement des données manquantes | Biais lié à un rapport sélectif des résultats ? | Autres biais altérant la validité de l'étude |
|----------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|---|--|
| Dahler-Eriksen, 1999 | + | ? | - | ? | + | + | + |
| Cohen, 2008 | - | - | - | - | + | + | + |
| Llor, 2012 (a) + (b) | - | - | - | ? | + | + | - |
| Cals, 2013 | + | ? | - | ? | + | + | + |
| Llor, 2014 | - | - | - | ? | + | + | - |
| Strykowski, 2015 | - | - | - | ? | + | + | - |

Figure 2.4 : évaluation qualitative des études qualitatives

| CASP : Qualitative Checklist | Motté, 2013 | Peirce, 2014 | Anthierens, 2014 | Gröndal, 2015 | Van den Bruel, 2016 | Huddy, 2016 | Hardy, 2017 |
|---|-------------|--------------|------------------|---------------|---------------------|-------------|-------------|
| L'objectif de la recherche est-il clairement mentionné ? | + | + | + | + | + | + | + |
| L'approche qualitative est-elle adaptée ? | + | + | + | + | + | + | + |
| La méthodologie permet-elle de répondre à l'objectif ? | + | + | + | + | + | + | + |
| La façon dont les participants ont été recrutés est-elle adaptée ? | - | - | - | + | - | - | - |
| La façon dont les données sont collectées permet-elle de répondre à la question posée ? | + | + | + | + | + | + | + |
| La relation entre les chercheurs et les participants a-t-elle été considérée ? | - | ? | ? | ? | - | + | + |
| Les problèmes éthiques ont-ils été pris en considération ? | - | + | + | + | + | + | + |
| L'analyse des données a-t-elle été faite de manière rigoureuse ? | ? | + | + | + | ? | + | + |
| Les résultats sont-ils présentés de manière claire ? | + | + | + | + | - | + | + |
| Les résultats sont-ils généralisables ? | + | + | + | - | + | + | + |

« + » : critère qualitatif validé (il n'existe pas de risque de biais)
 « - » : critère qualitatif non validé (il existe un risque de biais)
 « ? » : jugement incertain concernant le critère qualitatif (risque de biais inconnu)

| Auteurs et année | Type et durée de l'étude | Pays | Intervention | Nombre de participants | Population et critères d'inclusion | Comparateur | Critères de jugement | Résultats |
|-------------------------------------|--|----------|---|--|--|---|--|--|
| Dahler-Eriksen, 1999 (23) | Essai contrôlé randomisé croisé multicentrique (7 mois) | Danemark | Mise à disposition d'une technique de BD-CRP (NycoCard CRP Whole Blood) | <u>Médecins</u> : 64 <u>Patients</u> : 1853 | <u>Médecins</u> : médecins généralistes exerçant dans une clinique ambulatoire volontaire pour l'étude <u>Patients</u> : tout patient bénéficiant d'un dosage de CRP lors d'une consultation pendant la durée de l'étude | Groupe témoin sans technique de BD-CRP | - Taux de prescription des examens biologiques - Taux de prescription d'antibiotiques à la fin de la consultation | - <u>Réduction absolue du nombre de bilans sanguins envoyés au laboratoire hospitalier</u> : 39,8% (p < 0,0001) soit une réduction de 6% par médecin par mois pour 1000 habitants (p = 0,0154) - Pas de différence concernant la prescription d'antibiotiques. |
| Cohen, 2008 (24) | Essai contrôlé non randomisé multicentrique (8 mois) | France | Mise à disposition d'une technique de BD -CRP (NycoCard CRP single test) | <u>Médecins</u> : 17 <u>Patients</u> : 227 | <u>Médecins</u> : pédiatres exerçant en cabinet de ville <u>Patients</u> : enfants de plus 3 mois consultant pour fièvre évoluant depuis plus de 12 heures pour lesquels un dosage de CRP était prescrit | Groupe témoin sans technique de BD-CRP | - Coût et taux de prescription des examens paracliniques - Taux de prescription d'antibiotiques à la fin de la consultation | - <u>Réduction absolue des d'examens biologiques sanguins</u> : 96,2% (p < 0,0001). - <u>Réduction absolue des ECBU</u> : 48,1% (p < 0,0001). - <u>Réduction absolue du coût des examens biologiques</u> : 80% (p < 0,0001) 7,7€ +/- 10,5 vs 39,3€ +/- 10,3 - Pas de différence concernant la prescription d'examens radiologiques et d'antibiotiques. |
| Llor, 2012 (a) (25) | Essai contrôlé non randomisé avant-après multicentrique (2 périodes de 15 jours à 1 an d'intervalle) | Espagne | Formation au bon usage des antibiotiques +/- Technique de BD-CRP (NycoCard CRP) | <u>Médecins</u> : 340 <u>Patients</u> : 836 | <u>Médecins</u> : médecins généralistes volontaires exerçant en ville <u>Patients</u> : tout âge, présentant une rhinosinusite aiguë clinique et/ou radiologique | Groupe témoin sans formation ni technique de BD-CRP | Taux de prescription d'antibiotiques à la fin de la consultation | - <u>Pas de réduction significative si formation seule</u> : OR = 0,646 IC95 [0,209-1,064] - <u>Réduction relative du taux de prescription d'ATB si formation + BD-CRP</u> : OR = 0,12 IC95 [0,01-0,32] |

Figure 3 : caractéristiques et résultats principaux des études quantitatives incluses

| Auteurs et année | Type et durée de l'étude | Pays | Intervention | Nombre de participants | Population et critères d'inclusion | Comparateur | Critères de jugement | Résultats |
|-------------------------------|--|----------|---|---|---|---|--|--|
| Llor, 2012 (b) (26) | Essai contrôlé non randomisé avant-après multicentrique (2 périodes de 15 jours à 1 an d'intervalle) | Espagne | Formation au bon usage des antibiotiques +/- Technique de BD-CRP (NycoCard CRP) | <u>Médecins</u> : 338 <u>Patients</u> : X (5385 infections diagnostiquées) | <u>Médecins</u> : médecins généralistes volontaires exerçant en ville <u>Patients</u> : tout âge, présentant une infection aiguë des voies aériennes inférieures clinique et/ou radiologique | Groupe témoin sans formation ni technique de BD-CRP | Taux de prescription d'ATB à la fin de la consultation | - Réduction relative du taux de prescription d'antibiotiques si formation seule : OR = 0,42 IC95 [0,22-0,82] - Réduction relative du taux de prescription d'ATB si formation + BD-CRP : OR = 0,22 IC95 [0,12-0,38] |
| Cals, 2013 (27) | Suivi à long terme (3,5 ans) de patients inclus dans un essai contrôlé randomisé en clusters multicentrique (Cals, 2009 ; évalué par Aabenhus, 2014) | Pays-Bas | Mise à disposition d'une technique de BD-CRP (NycoCard II Reader) | <u>Médecins</u> : 40 <u>Patients</u> : 379 | <u>Médecins</u> : médecins généralistes exerçant en ville <u>Patients</u> : ceux dont les données informatiques étaient disponibles 3,5 ans après inclusion dans l'étude de « Cals, 2009 ». <u>Critères d'inclusion en 2009</u> : adultes ≥ 18 ans avec toux ≥ 4 semaines associée à un syndrome infectieux évocateur d'une infection des voies aériennes inférieures | Groupe témoin sans technique de BD-CRP | Taux de prescription d'ATB pour infection respiratoire toute localisation 3,5 ans après la première consultation | - A la fin de la consultation initiale « Cals, 2009 » : réduction absolue de la prescription d'ATB en lien avec l'introduction de la BD-CRP de 22% (p = 0,02) - 3,5 ans post-randomisation : pas de différence concernant la prescription d'antibiotiques |
| Llor, 2014 (28) | Essai contrôlé non randomisé avant-après multicentrique (2 périodes de 15 jours à 1 an d'intervalle) | Espagne | Formation au bon usage des antibiotiques +/- Technique de BD mesurant la CRP (NycoCard CRP) | <u>Médecins</u> : 281 <u>Patients</u> : 344 | <u>Médecins</u> : médecins généralistes volontaires exerçant en ville <u>Patients</u> : tout âge, présentant une infection des voies aériennes (hors sinusite, pneumopathie, exacerbation de BPCO) et exprimant le souhait de recevoir une antibiothérapie | Simple formation au bon usage des antibiotiques | Taux de prescription d'ATB à la fin de la consultation | - Pas de réduction significative de la prescription d'antibiotiques si formation seule - Réduction absolue du taux de prescription d'antibiotiques si formation + BD-CRP : 18,9% IC95 [6,4%-30,6%] (p < 0,05) |

Figure 3 : caractéristiques et résultats principaux des études quantitatives incluses

| Auteurs et année | Type et durée de l'étude | Pays | Intervention | Nombre de participants | Population et critères d'inclusion | Groupes comparés | Critères de jugement | Résultats |
|---------------------------------|--|----------------|---|---|--|--|---|---|
| Strykowski, 2015 (29) | Essai contrôlé non randomisé avant-après multicentrique (2 périodes de 15 jours à 1 an d'intervalle) | Espagne | Formation au bon usage des antibiotiques + Technique de BD-CRP (NycoCard CRP) | <u>Médecins</u> : 338 <u>Patients</u> : 952 | <u>Médecins</u> : médecins généralistes volontaires exerçant en ville <u>Patients</u> : adultes ≥ 35 ans, 1ère consultation pour exacerbation aiguë de BPCO ou de bronchite chronique (critères d'Anthonisen) | Simple formation au bon usage des antibiotiques | Taux de sur-prescription et de sous-prescription d'antibiotiques à la fin de la consultation | - <u>Réduction relative du taux de sur-prescription d'antibiotiques</u> : OR = 0,35 IC95 [0,18-0,68] (p = 0,003) - <u>Pas de modification significative du taux de sous-prescription d'antibiotiques</u> : OR = 0,25 IC95 [0,06–1,0] (p= 0,075) |
| Bjerrum, 2004 (30) | Etude observationnelle prospective (15 jours) | Danemark | Aucune | <u>Médecins</u> : 367 <u>Patients</u> : 1444 | <u>Médecins</u> : médecins généralistes volontaires exerçant en ville <u>Patients</u> : tout âge, consultant pour syndrome infectieux évoquant une sinusite paranasale | Médecins ayant utilisé une technique de BD-CRP vs médecins n'en n'ayant pas utilisé | Taux de prescription d'antibiotiques à la fin de la consultation | - <u>Réduction de la prescription d'antibiotiques si dosage de la CRP en BD</u> : 59% IC95 [56-62] vs 78% IC95 [73-82] soit un OR = 0,43 IC95 [0,33-0,58] |
| Jakobsen, 2010 (31) | Etude observationnelle prospective (6 mois) | Norvège, Suède | Aucune | <u>Médecins</u> : 81 <u>Patients</u> : 803 | <u>Médecins</u> : médecins généralistes faisant partie d'un réseau de recherche en soins primaires (GRACE Network) <u>Patients</u> : adultes ≥ 18 ans, toux aiguë ou symptômes évoquant une infection des VAI , évoluant depuis < 28 jours. | 3 intervalles de valeur de CRP : < 20 ; [20-50] ; > 50 mg/L chez les médecins l'ayant dosée par BD | Taux de prescription d'ATB à la fin de la consultation en fonction de la valeur de la CRP chez les utilisateurs d'une méthode de BD | - <u>Augmentation relative de la prescription d'antibiotiques avec l'élévation de la CRP (par rapport à un seuil < 20 mg/L)</u> : <u>Si CRP [20-50 mg/L]</u> : OR = 8,9 IC95 [3,7-21,9] <u>Si CRP > 50 mg/L</u> : OR = 98,1 IC95 [22,7-424,6] |

Figure 3 : caractéristiques et résultats principaux des études quantitatives incluses

| Auteurs et année | Type et durée de l'étude | Pays | Intervention | Nombre de participants | Population et critères d'inclusion | Groupes comparés | Critères de jugement | Résultats |
|--------------------------------|--|---|---|---|---|--|--|---|
| Lindström, 2015 (32) | Etude observationnelle prospective (1 an) | Suède | Aucune | <u>Médecins</u> : 42 <u>Patients</u> : 340 | <u>Médecins</u> : médecins généralistes exerçant en maison de santé + internes en médecine générale <u>Patients</u> : tout âge, consultant pour symptômes évoquant une infection des voies aériennes aiguë , toute localisation | Médecins jugeant crucial le dosage de la CRP par BD vs médecins jugeant son dosage inutile à la prise en charge du patient | - Importance donnée <i>a priori</i> par les MG à la mesure de la CRP pour la prise en charge du patient. - Influence <i>a posteriori</i> de la valeur de la CRP sur la décision de prescrire des antibiotiques. | - <u>Avant le dosage de la CRP</u> : CRP considérée comme cruciale pour 38% des consultations - <u>Après le dosage systématique de la CRP</u> : les MG ont modifié leur choix de prescrire un ATB dans 14% des consultations : Dans le sens NON → OUI (10%) Dans le sens OUI → NON (4%) Les changements ont eut lieu plus fréquemment dans le groupe ayant jugé crucial le dosage de la CRP : OR = 2,9 IC95 [1,5-5,5] (p = 0,0016) |
| Aabenhus, 2014 (19) | Revue systématique de la littérature avec méta-analyse | Russie, Pays-Bas, Danemark, Norvège + 1 étude multicentrique européenne (Espagne, Belgique, Wales, Pologne, Angleterre, Pays-Bas) | Dosage de la CRP en biologie délocalisée (Nycocard CRP, Nycocard II Reader, Afinion test, QuickRead CRP) | 6 études Soit 3284 patients dont 139 enfants ou adolescents (< 18 ans) | <u>Etudes</u> : essais contrôlés randomisés <u>Médecins</u> : médecins généralistes exerçant en soins primaires <u>Patients</u> : présentant une infections des VAS ou VAI toute localisation évoluant depuis < 1 mois | Patients ayant bénéficié d'un dosage de la CRP en BD vs un groupe témoin recevant une prise en charge classique | - Réduction de la prescription d'ATB à la fin de la consultation et 28 jours après. - Amélioration clinique 7 jours après la consultation. | - <u>Réduction relative de la prescription d'antibiotiques</u> : <u>A la fin de la consultation</u> : RR = 0,78 IC95 [0,66-0,92] I ² = 68% <u>A J+28</u> : RR = 0,80 [0,67-0,96] I ² = 40% - <u>Pas de différence concernant l'amélioration clinique à J+7</u> : RR = 1,03 IC95 [0,93-1,14] I ² = 0% |

Figure 3 : caractéristiques et résultats principaux des études quantitatives incluses

| Auteur et année | Type d'étude | Pays | Objectif | Techniques de BD évaluées | Population et critères d'inclusion | Nombre de participants |
|---------------------------------|--|---------------------|--|--|--|--|
| Jones, 2013 (33) | Revue systématique de la littérature qualitative avec analyse thématique | Europe Australie | Identifier les adjuvants et les barrières à l'adoption de la BD en général en soins primaires | CRP INR HbA1c Biochimie | Études qualitatives étudiant le point de vue de cliniciens concernant l'utilisation de la BD en soins primaires | 7 études incluses soit 200 participants (médecins généralistes et infirmiers) |
| Motté, 2013 (34) | Focus group avec analyse thématique | France | Identifier les pratiques et usages du dosage de la CRP en BD chez l'enfant fébrile en soins primaires | CRP | Médecins généralistes Pédiatres | 8 médecins généralistes 1 pédiatre |
| Anthierens, 2014 (35) | Interrogatoires semi-structurés avec analyse thématique | Europe | Comprendre comment le dosage de la CRP en BD contribue à diminuer la prescription d'antibiotiques pour les infections des VAI | CRP | Médecins généralistes issus de 6 pays européens (Belgique, Angleterre, Pays-Bas, Pologne, Espagne, Pays de Galles) ayant participé à un essai contrôlé randomisé comprenant une une formation la BD-CRP | 66 médecins généralistes |
| Peirce, 2015 (36) | Interrogatoires semi-structurés | Royaume-Uni | Identifier les barrières à l'utilisation de 2 techniques de BD par des cliniciens exerçant en soins primaires au au sein du NHS | CRP INR | Individus utilisateurs ou non utilisateurs ayant une connaissance approfondie des techniques de BD | 8 médecins généralistes 2 responsables du NHS 3 représentants d'industries 1 biologiste |
| Gröndal, 2015 (37) | Interrogatoires semi-structurés | Suède | Comprendre l'impact de la BD dans la prise de décision des MG qui ne suivent pas les recommandations concernant la prise en charge diagnostique et thérapeutique des patients consultant pour odynophagie | CRP TDR du Streptocoque de groupe A (SGA) | Médecins généralistes suédois ne connaissant par les critères Centor ou ne se basant pas sur la positivité d'un TDR du SGA comme pré-requis pour introduire une antibiothérapie | 16 médecins généralistes |

Figure 4 : caractéristiques et des études qualitatives incluses

| Auteur et année | Type d'étude | Pays | Objectif | Techniques de BD évaluées | Population et critères d'inclusion | Nombre de participants |
|------------------------------------|---|---|---|---------------------------|--|---|
| Van den Bruel, 2016 (38) | Interrogatoires semi-structurés avec analyse thématique inclus dans un essai contrôlé randomisé | Royaume-Uni | Évaluer l'acceptabilité du dosage rapide de la CRP chez l'enfant | CRP | Parents et personnel médical (médecin / infirmier) ayant pris en charge des enfants de 1 mois à 16 ans consultant pour syndrome infectieux (fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}$) pendant des horaires de garde dans un centre médical de soins primaires | 12 parents 5 médecins généralistes 2 infirmières |
| Huddy, 2016 (39) | Interrogatoires semi-structurés avec analyse thématique suivis d'un focus group | Royaume-Uni et pays européens ayant adopté en routine la BD-CRP | Identifier les adjuvants et les barrières à l'adoption de la BD-CRP en soins primaires au sein du NHS dans le diagnostic des infections des VAI | CRP | - Médecins généralistes utilisant en routine la BD-CRP exerçant dans le NHS ou au Danemark, Norvège, Pays-bas, Suède. - Autres membres du NHS (pharmaciens, scientifiques) - Industriels impliqués dans la BD | 10 médecins généralistes 2 pharmaciens 3 représentants d'industries 1 biochimiste 1 scientifique de laboratoire 1 chercheur en soins primaires |
| Hardy, 2017 (40) | Focus groups avec analyse thématique | États-Unis d'Amérique | Identifier les adjuvants et les barrières à l'adoption de la BD-CRP en soins primaires concernant la prise en charge des infections respiratoires aiguës chez l'adulte | CRP | Médecins généralistes, internes de médecine générale, infirmier n'ayant aucune expérience d'utilisation de la BD-CRP | 20 médecins généralistes 9 internes de médecine générale 1 infirmier |

Figure 4 : caractéristiques et des études qualitatives incluses

3.2. ANALYSE THEMATIQUE DES RESULTATS QUALITATIFS

3.2.1. Réduction de l'incertitude diagnostique

Trois situations sont mises en avant par les médecins pour lesquelles la BD-CRP contribue à réduire l'incertitude diagnostique propre à certains tableaux cliniques :

1- La fièvre sans point d'appel (notamment chez l'enfant) : « *j'utilise Actim CRP dans le cas d'une fièvre nue sans signe associé, typiquement depuis 2-3 jours, un test rapide peut nous aiguiller en plus de la clinique, c'est pratique* » (Dr A, Motté, 2013).

2- Lorsqu'il existe un point d'appel infectieux précis mais que l'examen clinique ne permet pas de trancher définitivement sur l'étiologie virale ou bactérienne : « *comme dans les sinusites infectieuses à 6,5 jours, lorsque l'on est pas certain* » (MG américain, Hardy, 2017).

3- Pour les patients à risque de complications : par exemple ceux souffrant d'asthme ou de BPCO pour lesquels les MG seraient plus souvent tentés de prescrire des antibiotiques en cas d'infection respiratoire afin de limiter le risque de décompensation de la maladie sous-jacente.

3.2.1.a. Aide à l'orientation microbiologique et à la prescription d'antibiotiques

Même s'ils déclarent être le plus souvent confiants quant à la prescription d'antibiotiques, les cliniciens interrogés considèrent que la BD-CRP permet de prendre une décision basée sur les preuves, ce qui améliore la confiance du médecin dans son jugement clinique concernant la prescription ou non d'antibiotiques.

En effet, la CRP serait une aide à l'orientation microbiologique (bactérienne ou virale) dans le cas d'un examen clinique peu contributif : « *les pneumopathies et les infections urinaires ne sont pas faciles à diagnostiquer et sont fréquentes au milieu*

des infections virales. La CRP aide tout de même à faire la distinction » (Motté, 2013).

Dans le cas typique d'une fièvre sans point d'appel clinique, un faible de taux de CRP conforte le médecin dans l'idée de ne pas prescrire d'antibiotique, ou de différer les investigations paracliniques : *« c'est un filet de sécurité quand il faut aller vite, au milieu des gripes et autres épidémies » (Dr R, Motté, 2013).*

Également, plusieurs médecins généralistes suédois interrogés par Gröndal, qui utilisent en routine la BD-CRP, déclarent avoir recours au dosage de la CRP pour des patients souffrant d'amygdalite, en cas de TDR négatif pour le streptocoque A. Le résultat justifie à leurs yeux une prescription d'antibiotiques en cas de seuil de CRP élevé, mais cette notion de « seuil » est subjective : la plupart déclaraient retenir une valeur de CRP de 50 mg/L pour distinguer les infections bactériennes ou virales, mais les seuils déclarés étaient très variables selon les praticiens (de 40 à 200 mg/L). Par ailleurs, certains déclaraient doser la CRP avant même ou à la place du TDR pour le SGA.

« Puis je dose aussi la CRP pour savoir si c'est est au dessus de 50 ou 60, alors on se dit que c'est plutôt bactérien que viral » (Interview 22).

« Je considère habituellement que c'est normal entre 0 et 8, de 8 à 75 nous indique qu'il s'agit d'une infection virale et de 75 à 200 signe une infection bactérienne » (Interview 19).

Concernant le cas des infections respiratoires, Anthierens montre que les médecins européens ayant reçu une formation à la BD-CRP ont également tendance à utiliser le dosage dans les situations d'incertitude concernant la nécessité ou non de prescrire une antibiothérapie. Néanmoins, les médecins n'avaient pas recours au dosage lorsque leur décision de prescrire un antibiotique était justifiée par un point d'appel clinique.

«Je me suis habitué très rapidement au test et je sais que c'est une aide seulement en cas de doute. Si je sais que je dois prescrire des antibiotiques, je ne réalise pas le test ; si je sais que je ne dois pas en prescrire, je ne le fais pas non plus ; mais franchement, lorsqu'on a un doute le test est vraiment utile» (MG espagnol, Anthierens, 2014).

« Le test de la CRP m'a aidé à évaluer s'il était nécessaire ou non de prescrire des antibiotiques quand l'histoire de la maladie ou l'examen clinique laissaient des doutes quant au diagnostic » (MG espagnol, Anthierens, 2014).

Peirce confirme ces résultats auprès des MG exerçant au sein du NHS : *« devant une toux aiguë ou une infection respiratoire, beaucoup de MG se sentent impuissants et obligés de prescrire [des antibiotiques]. Il leur faudrait une aide extérieure et quelque chose comme la biologie délocalisée pourrait être vraiment utile » (MG britannique, Peirce, 2014).*

L'un des médecins interrogé voit même dans l'utilisation de la BD-CRP une solution au problème des résistances bactériennes aux antibiotiques puisqu'elle réduirait selon lui les prescriptions inappropriées dans le cas des infections des voies aériennes inférieures : *« on réduit la prescription d'antibiotique, par conséquent on réduit in fine la résistance aux antibiotiques » (MG britannique, Peirce, 2014).*

3.2.1.b. Aide à l'évaluation de la gravité d'un syndrome infectieux et à l'orientation du patient vers une structure d'urgence

La CRP est également considérée par certains médecins généralistes comme étant un marqueur infectieux de gravité. Son dosage en BD est jugé comme étant facilement réalisable durant la consultation, ce qui permet au médecin et au patient de se rassurer quant à la gravité du syndrome infectieux, en cas de valeur basse de la CRP, notamment le soir lorsque les laboratoires de ville sont fermés et que les examens paracliniques courants (radiographie thoracique, ECBU) ne sont plus accessibles en dehors des structures d'urgence.

Ainsi, dans la thèse de Motté les médecins utilisateurs de BD-CRP déclaraient envoyer beaucoup moins d'enfants aux urgences :

Dr B : *« c'est vrai que nous épargnons beaucoup de passages aux urgences. Désormais 80% des enfants que j'envoie aux urgences restent hospitalisés »*

Dr R : *« je pense que ça diminue de façon significative le nombre d'enfants que j'envoierai aux urgences notamment l'hiver »*

Dr A : « *pour la Sécu c'est pas le même tarif entre une consultation avec CRP rapide et un passage aux urgences avec CRP rapide* »

Inversement, un taux élevé de CRP chez l'enfant pendant la consultation est vu comme un argument pouvant inciter d'éventuels parents réticents à aller aux urgences pédiatriques lorsque il existe une indication : « *quand tu demandes aux parents d'aller à l'autre bout de la ville aux urgences, qu'il leur faut faire quarante minutes de voiture, il vaut mieux bien peser l'indication de recours aux urgences. Une CRP élevée peut être un argument de plus aux yeux des parents* » (Dr J, Motté, 2013).

Cette notion est également évoquée par les médecins britanniques prenant en charge des enfants fébriles mais leur point de vue est plus contrasté :

« *Lorsqu'on pense qu'ils doivent être adressés aux urgences [les enfants], on va probablement les envoyer à l'hôpital tout de même et le taux de CRP ne va pas changer grand chose à notre point de vue* » (MG, Van den Bruel, 2016)

« *Si un enfant avait une fièvre élevée persistante avec une CRP de 30, 40 ou 50 alors je les envoyais aux urgences pour des investigations supplémentaires même si je ne connaissais pas l'étiologie de la fièvre* » (MG, Van den Bruel, 2016).

3.2.2. Impact sur la relation médecin-patient

3.2.2.a. Amélioration de la communication entre le médecin et le patient

Le dosage rapide de la CRP permet de discuter immédiatement des résultats afin d'expliquer au patient la prise en charge thérapeutique : « *c'est très favorable à la relation soignant-soigné* » (Dr A, Motté, 2013).

Un des argument majeur que l'on retrouve dans la littérature qualitative c'est qu'il permet au médecin de justifier auprès du patient la décision de non prescription d'antibiotique car il donne une mesure objective et indépendante de la maladie. Les patients d'aujourd'hui seraient demandeurs de preuves, et le dosage de la CRP semble améliorer la confiance qu'ils ont dans le jugement de leur médecin.

« Les seuils de CRP étaient vraiment utiles, affichés devant les patients noir sur blanc, pendant que vous vous débrouillez avec le test, comme ils s'ennuient, ils regardent les seuils affichés devant eux et puis vous dites : oh regardez, le votre est inférieur à 10 ; et du coup ils vous croient » (MG britannique, Anthierens, 2014).

« Les MG trouvaient que les patients étaient heureux de repartir avec ça [la valeur de la CRP], plutôt que d'avoir le sentiment d'avoir été négligés » (Représentant industriel, Peirce, 2014).

« Je pense que cela augmente la confiance dans le médecin généraliste » (Participant 1, Huddy, 2016).

Même s'ils considèrent que la demande d'antibiotique a considérablement diminué au cours des dernières années ; certains MG américains interrogés par Hardy ressentent encore la pression exercée pour la prescription d'antibiotiques venant de certains patients ; notamment ceux avec lesquels ils n'ont pas de relations habituelles, les parents de jeunes enfants et les patients ayant eu l'habitude de recevoir fréquemment des antibiotiques pour des symptômes similaires à ceux motivant la consultation alors même qu'il n'y a pas d'indication à en prescrire. Alors qu'ils n'ont pas l'habitude d'utiliser des techniques de BD, ils voient dans le dosage délocalisé de la CRP un moyen rapide et efficace de rassurer le patient pendant la consultation sur le fait que la non prescription d'antibiotique est en réalité la bonne décision et que *« le fait de ne pas prescrire ne signifie pas que la plainte du patient n'a pas été prise en compte »* (Hardy, 2017).

Enfin, la BD-CRP est le moyen pour certains médecins d'améliorer la relation de confiance qui s'établit avec les parents d'enfants fébriles :

« Notre parole n'est pas suffisante. Les parents d'aujourd'hui sont plus exigeants, plus inquiets » (Dr J, Motté, 2013).

« Cela objective ce qu'on fait, les parents comprennent avec un chiffre. On ne ressent plus la pression de certains parents qui parfois réclament ardemment des antibiotiques » (Dr R, Motté, 2013).

« Quand j'ai le résultat de la CRP, je me sens plus confiant dans ma discussion avec les patients [parents d'enfants fébriles] et je pense que les patients le ressentent aussi... Je pense que cela améliore l'ensemble de la relation clinique » (MG, Van de Bruel, 2016).

C'est également un moyen de faire de l'éducation thérapeutique : « *bien souvent je leur ai donné [aux parents] la conduite à tenir en fonction des résultats : entre 10 et 40 on se rappelle et vous revenez en cas d'aggravation des symptômes. Entre 40 et 80 on se reverra dans les 48h. Si supérieur à 80 : ECBU et bilan complet voire radio de thorax.* » (Dr B, Motté, 2013).

3.2.2.b. Le dosage de la CRP est facilement accepté par les patients

Les médecins utilisateurs sont unanimes quant à la très bonne acceptabilité de la BD-CRP par les patients, y compris les enfants car les prélèvements capillaires sont peu douloureux en comparaison avec un prélèvement veineux classique.

Van den Bruel, montre qu'il existe une excellente acceptabilité des tests aussi bien par les enfants que les parents d'enfants fébriles.

3.2.3. Obstacles à l'utilisation de la BD-CRP en soins primaires

3.2.3.a. Difficultés d'interprétation de la valeur de la CRP

Certains médecins remettent en cause la valeur ajoutée du dosage de la CRP dans sa capacité à distinguer les infections virales et bactériennes.

Ils craignent les situations dans lesquelles la CRP n'aurait pas eu le temps de s'élever car dosée trop précocement dans l'histoire de la maladie ; ou inversement les situations cliniques dans lesquelles elle augmenterait en raison d'une maladie non infectieuse (maladie inflammatoire par exemple) ce qui pourrait induire le praticien en erreur.

Ils ignorent également quelle conduite tenir lorsque la valeur de la CRP est discordante avec l'examen clinique.

Certains soulignent également la valeur peu contributive de la CRP lorsque sa valeur se situe dans une zone intermédiaire typiquement comprise entre 40 et 80 mg/L :

« l'Actim CRP, le peu de fois que je l'ai utilisé, quand j'obtiens entre 40 et 80 je suis très déçu... c'est pour ça que je ne le fais pas, je ne vois pas l'intérêt, ça ne m'aide pas » (Dr Ro, Motté, 2013).

« Ce n'est pas un test binaire : oui ou non. Le test nous donne un intervalle, et dans l'intervalle intermédiaire cela peut ajouter de la confusion » (MG, Peirce, 2014).

Pour pallier à cette difficulté on constate que les les médecins français interrogés par Motté ont adopté une stratégie diagnostique individuelle.

- Dr R : « On peut dans ces zones là [zones intermédiaires], reconrôler la CRP plus tard. La cinétique est intéressante »

- Dr A : « Au delà de 40 dans tous les cas, je réalise une analyse d'urine et je revois l'enfant dans les 24-48h »

- Dr V : « lorsqu'on est dans une zone grise, si l'enfant est bien cliniquement j'attends le lendemain puis je réalise une numération et d'autres examens au laboratoire en ville le jour suivant. Si en revanche, l'examen clinique ne me rassure pas et que la CRP est élevée alors je l'envoie aux urgences ».

Ainsi, certains médecins apprécient le fait d'obtenir un résultat différé de la CRP en biologie classique car cela leur permet de tenir compte de la cinétique de la CRP et laisse le temps au praticien de prendre une décision thérapeutique en tenant compte de l'histoire naturelle de la maladie : *« [le dosage conventionnel de la CRP] implique de reporter la prise de décision en attendant les résultats, permettant ainsi à la nature de suivre son cours » (Jones, 2013).*

3.2.3.b. Risque de faire passer l'examen clinique au second plan

Plusieurs médecins évoquent le risque d'accorder trop de confiance aux résultats de la CRP et de négliger l'approche clinique globale et psychosociale fondamentale en soins primaires.

Dans la thèse de Motté, on retrouve des affirmations dans ce sens :

« C'est la clinique qui prime avant tout. Il ne faut pas tomber dans le piège CRP » (Dr V, Motté, 2013)

« Je me fie seulement à la clinique. Quand j'ai un doute sur une fièvre isolée, je commence par un ECBU » (Dr R, Motté, 2013)

Ainsi, plusieurs médecins insistent sur l'importance de n'utiliser la BD-CRP qu'en complément de l'examen clinique : *« nous devrions utiliser les tests uniquement pour confirmer ou infirmer un diagnostic »* (MG américain, Hardy, 2017).

D'autres médecins sont plus catégoriques : *« non je n'utiliserais pas la CRP comme critère pour prescrire des antibiotiques »* (MG, Van den Bruel, 2016).

Même certains patients craignent que les MG finissent par s'appuyer plutôt sur le résultat de la CRP que sur leur appréciation clinique : *« ils [les médecins] devraient dire ce qu'ils pensent aller mal avec le patient d'abord avant de regarder le résultat, et voir ensuite s'ils ont raison ou non... Parce que je pense que s'ils commençaient à s'appuyer sur ça de manière trop importante, ils prêteraient moins d'attention au patient devant eux »* (parent d'enfant fébrile, Van den Bruel, 2016).

Néanmoins, certains médecins utilisateurs s'accommodent sans difficulté d'une consultation associant signes cliniques et résultat biologique concomitants et considèrent que leur pratique clinique s'en trouve améliorée *« j'avais connaissance du résultat de la CRP avant d'examiner l'enfant en détail, donc d'une certaine façon c'était, je pense, doublement utile car cela ne nuit pas à la consultation, je pense au contraire que ça l'améliore, et ça détend l'atmosphère durant toute la rencontre lorsqu'on sait que la CRP est normale »* (MG, Van den Bruel, 2016).

3.2.3.c. Crainte d'une augmentation des prescriptions d'antibiotiques et du nombre de consultations

Certains MG évoquent le risque d'une sur-prescription d'antibiotiques dans les situations où le dosage de la CRP serait réalisé de façon systématique. En cas de valeur élevée le clinicien risque d'être incité à prescrire, même si les signes cliniques ne l'indiquent pas, afin de se rassurer ou de rassurer son patient vis-à-vis de cette anomalie biologique :

« Lorsque que le patient se présente pour des symptômes respiratoires, le fait de doser la CRP par un assistant médical avant-même que le médecin ait examiné ce dernier, risque de mettre la pression sur le clinicien quant à la prescription d'antibiotiques » (MG, Hardy, 2017).

« Lorsque l'on est pas sûr à 100% que c'est une infection bactérienne, si la valeur de la CRP est élevée, il sera plus probable qu'un antibiotique soit prescrit » (MG, Van den Bruel, 2016)

Quelques uns évoquent la possibilité d'une augmentation du nombre de consultations pour des affections bénignes, ne nécessitant pas obligatoirement un avis médical, car certains patients seraient incités à consulter leur médecin afin de bénéficier d'un dosage rapide de la CRP pour se rassurer sur leur état de santé :

« Peut-être que les patients voudront revenir parce qu'ils apprécient tant le test » (Participant 4, Huddy, 2016).

« Les patients ne viendront plus pour avoir des antibiotiques mais pour avoir le test » (Participant 3, Huddy, 2016).

« A un patient j'expliquais en quoi le test consistait et ce qu'il signifiait. Il a obtenu un résultat très élevé et je lui ai prescrit des antibiotiques. Il me répondit qu'il reviendrait au cabinet à chaque fois qu'il se sentirait comme ça » (MG espagnol, Anthierens 2014).

3.2.3.d. Problématique de la responsabilité médico-légale

Une autre barrière identifiée à l'adoption de la BD-CRP est la question de la responsabilité médico-légale du médecin en cas de mesure erronée de la CRP ayant contribué à un diagnostic incorrect.

Dans l'article de Peirce un des biologiste interrogés évoque bien ce problème :

« Ils ont besoin d'avoir un entraînement complet et de savoir comment interpréter le résultat. Et ils ont besoin de connaître quelle est la sensibilité et la spécificité d'un kit de mesure particulier. Et il faut s'assurer qu'ils participent aussi dans des programmes nationaux d'assurance qualité afin de savoir exactement comment ils ont réalisé leurs dosages » (Biologiste, Peirce, 2014).

Cela implique la mise en place d'un système de maintenance des appareils et de vérification de leur qualité de fonctionnement : *« les médecins doivent prouver qu'ils sont attachés à un tel programme [d'assurance qualité] » (Participant 2, Huddy, 2016).*

3.2.3.e. Interrogations concernant la charge de travail supplémentaire

De nombreux médecins non utilisateurs appréhendent l'introduction de la BD-CRP dans leur routine clinique car elle peut être perçue comme une pratique chronophage qui va considérablement rallonger la durée de la consultation ce qui la rendrait très difficile à utiliser en pratique.

« Le problème était que le test de la CRP prenait beaucoup de temps et était difficile à réaliser » (MG britannique, Anthierens, 2014)

« Cela va changer une rencontre de 15 minutes en une consultation de 55 minutes ce qui est dissuasif à l'obtention de n'importe quel type de test » (MG américain, Hardy, 2017)

« Tout ce qui prolonge la durée de consultation sera vu comme un problème » (Participant, Huddy, 2016).

D'autant plus que durant les horaires d'ouverture des laboratoires de biologie médicale, les bilans biologiques peuvent être obtenus rapidement : « *la journée j'en ai pas besoin [des tests rapides] car en moins de 2h j'ai ma réponse* » (Dr V, Motté, 2013).

En pratique, l'impact de la charge de travail imputable à la réalisation d'une mesure en BD dépend du modèle d'organisation des médecins généralistes : certains réalisent eux-mêmes le test pendant la consultation, d'autres font réaliser le test par une IDE ou un technicien de laboratoire pendant qu'ils voient un autre patient : « *cela pourrait avoir un effet sur la charge de travail mais si on a un assistant qui réalise le test pendant que l'on voit un autre patient ça ne devrait pas faire beaucoup de différence* » (Participant 6, Huddy, 2016).

Inversement, selon la méthode employée, la BD-CRP peut être considérée comme un gain de temps par rapport à un examen biologique classique : « *au moins la CRP on l'a dans les 5 minutes durant la consultation* » (Dr A, Motté, 2013).

3.2.3.f. Interrogations sur le modèle économique

A l'échelle de la société :

La BD-CRP pourrait engendrer une réduction des coûts liés aux examens biologiques car elle permet de doser un biomarqueur de façon isolée alors qu'en pratique sont souvent associés une numération-formule sanguine voire un ionogramme sanguin ce qui engendre des coûts supplémentaires : « *la journée je ne demande jamais une CRP seule, je demande une NFS et un iono avec la CRP* » (Motté, Dr V).

Néanmoins, certains médecins pensent qu'il faut mettre en comparaison le surcoût engendré par les prescriptions inutiles d'antibiotiques avec le surcoût lié au remboursement des techniques de BD-CRP : *« les dépenses épargnées par la réduction de la prescription d'antibiotiques doivent être comparées à celles engendrées par la réalisation des tests de CRP, mais ils ne compensent pas car les antibiotiques ne coûtent pas très cher. Donc il faut rajouter des choses comme les économies réalisées par les effets indésirables évités secondaires à la baisse du nombre d'antibiothérapies prescrites, ce qui devient un calcul plus compliqué »* (MG britannique, Peirce, 2014).

A l'échelle du praticien :

Le principal frein à l'utilisation de la CRP rapide est son coût et son absence de remboursement par la sécurité sociale, d'autant plus que selon les tests utilisés certains nécessitent un investissement initial important dans l'appareil de mesure : *« c'est largement utilisé dans les pays scandinaves parce que les cliniciens sont rémunérés à chaque fois qu'ils utilisent un test »* (Participant 6, Huddy 2016).

En France, les médecins généralistes ne peuvent pas facturer un acte de biologie médicale : *« l'amortissement du matériel n'est pas remboursé par la Sécu. D'où son utilisation pour ma part très ponctuelle »* (Dr V, Motté, 2013).

Pour encourager leur utilisation, les participants interrogés par Huddy suggèrent que des recommandations de bonnes pratiques soient émises par les sociétés savantes contenant des algorithmes précis d'utilisation ; mais également d'introduire en soins primaires des appareils de mesure permettant de doser en biologie délocalisée d'autres biomarqueurs tels que l'hémoglobine glyquée (HbA1c) ou les lipides sériques ce qui rendrait l'investissement dans un appareil de mesure plus supportable économiquement, à condition de trouver une formule de remboursement adéquate.

Au contraire, certains types de remboursement, de type paiement à l'acte, pourraient encourager une utilisation excessive et inappropriée de la biologie délocalisée : *« le problème est que si l'on paye les médecins généralistes à chaque fois qu'ils utilisent un test, alors ils vont s'en servir même quand ils n'en ont pas réellement besoin »* (participant 6, Huddy 2016).

Une des solutions proposées serait de n'accorder le remboursement que lorsque le dosage de la CRP est utilisé conformément aux recommandations.

3.2.3.g. Crainte d'un conflit avec les laboratoires de biologie médicale

Les actes de biologie médicale étant l'apanage des biologistes médicaux certains cliniciens ont l'impression d'empiéter sur un domaine de compétence qui n'est pas le leur : *« quand mon ex-associé l'a acquis, les labos n'ont pas apprécié. Si on m'accusait de réaliser des examens de biologie alors que je suis médecin, je rétorquais que c'était pour éviter le recours aux urgences le soir »* (Dr V, Motté, 2013).

Ce point de vu n'est pas du tout partagé par les utilisateurs européens et britanniques interrogés par Huddy qui déclarent au contraire avoir de bonnes relations professionnelles avec les laboratoires de biologie médicale, même si certains admettent que la réduction du nombre de bilans biologiques pourrait induire une perte de revenus pour les biologistes, ce qui pourrait constituer un obstacle à l'adoption des méthodes de biologie délocalisée en ambulatoire.

Dans les pays européens où la BD-CRP est instaurée, elle se fait en relation étroite avec les LBM qui assistent les MG dans la formation et le contrôle qualité des appareils de mesure. Les LBM peuvent eux-mêmes fournir les appareils de BD aux MG associés d'un contrat de maintenance et de formation.

« ce qui aide à l'installation, c'est le fait d'avoir une équipe dédiée à la biologie délocalisée au sein du laboratoire central qui peut se déplacer, procéder aux installations et enseigner les procédures standard d'utilisation » (Participant 8, Huddy, 2016)

« peut être que le département de biologie pourrait aider les médecins généralistes. Vous dites que vous ne pouvez pas faire d'évaluation technique ; nous faisons cela en routine au sein de l'hôpital » (Participant, Huddy, 2016).

3.2.3.h. Les médecins ont encore besoin de preuves supplémentaires

Afin de se laisser convaincre d'adopter la BD-CRP dans leur pratique clinique, les MG insistent sur le fait d'obtenir des preuves supplémentaires : « *si à un niveau national [la BD-CRP] réduisait l'utilisation des antibiotiques, ça serait vraiment séduisant* » (MG américain, Hardy, 2017).

Notamment, ils soulignent l'importance d'évaluer le risque lié à une éventuelle réduction de la prescription d'antibiotiques secondaire à l'introduction de la BD-CRP auprès de populations jugées à risque, tels que les patients BPCO ou chez les enfants : « *on a besoin de preuves dans tous les domaines, pas seulement la résistance aux antibiotiques mais également en terme de résultats cliniques que c'est un outil efficace permettant une meilleure prise en charge médicale* » (Participant, Huddy, 2016).

4. DISCUSSION

4.1 RÉSUMÉ DES PRINCIPAUX RÉSULTATS

4.1.1 Résultats quantitatifs

Sur les 11 études quantitatives étudiées dans cette revue, 9 se focalisaient sur l'impact de la BD-CRP concernant la prescription d'antibiotiques dans le cas des infections respiratoires : 3 études considéraient les infections des voies aériennes dans leur ensemble (Cals 2013 ; Llor 2014 ; Aabenhus 2014) ; 2 études abordaient spécifiquement les infections des VAS (Llor 2012a ; Bjerrum 2004) et enfin 4 études abordaient spécifiquement les infections des VAI (Llor 2012b ; Strykowski 2015 ; Jakobsen 2010 ; Lindström 2015).

Les études observationnelles de Lindström et Jakobsen nous montrent l'importance que les médecins accordent à la valeur de la CRP en BD. Pour Lindström, 38% des médecins la jugeaient « cruciale » quant à la prise en charge thérapeutique du patient dans le cas d'une infection des voies aériennes et, une fois le résultat connu, 14% d'entre eux modifiaient même leur décision de prescrire ou de ne pas prescrire un antibiotique. Alors que la BD-CRP était utilisée chez 73% des patients consultant pour toux ou suspicion d'infection des VAI, Jakobsen montre que les cliniciens étaient d'autant plus enclins à prescrire un antibiotique que la valeur de la CRP était grande (surtout si > 50 mg/L). Inversement, confrontés à une valeur basse (< 10 mg/L), ils ont moins souvent tendance à prescrire d'antibiotique (30). *A priori*, ces variations en sens contraires pourraient tout aussi bien entraîner une augmentation qu'une diminution de la prescription totale d'antibiotiques.

En pratique, aussi bien la cohorte observationnelle prospective de Bjerrum au Danemark que les 4 essais contrôlés réalisés en Espagne par Llor et Strykowski, montrent que dans le cas des infections respiratoires, la BD-CRP va dans le sens d'une réduction de la prescription d'antibiotiques à la fin de consultation aussi bien pour les infections des VAS (sinusite, rhinite) que des VAI, dont les exacerbations de bronchite chronique, notamment chez les patients exprimant le souhait de recevoir une antibiothérapie pendant la consultation.

Les 4 essais contrôlés réalisés en Espagne par Llor et Strykowski s'intégraient dans le cadre du «HAPPY AUDIT» (Health Alliance for Prudent Prescribing, Yield and Use of Antimicrobial Drugs in the Treatment of Respiratory Tract Infections), projet financé par l'Union Européenne entre 2008 et 2009, dont l'objectif était d'évaluer dans 6 pays l'effet d'une intervention multiple auprès de médecins généralistes sur la prescription d'antibiotiques dans le cas des infections respiratoires. Cette intervention incluait de façon combinée : une formation théorique au bon usage des antimicrobiens, la mise à disposition de brochures et posters, destinés aux patients ainsi qu'une formation à l'utilisation de la BD-CRP. Les auteurs sont parvenus à démontrer l'existence d'un effet propre de la BD-CRP en Espagne en constituant un groupe témoin ne bénéficiant que d'une intervention partielle, c'est-à-dire en tout point identique à celle planifiée par le HAPPY AUDIT, à l'exception de l'utilisation de la BD-CRP. Ce groupe témoin était formé de médecins catalans, comparé à d'autres praticiens répartis dans le reste de l'Espagne. Le taux d'utilisation de la BD-CRP était très variable selon les études : 75,3% pour Llor 2012a ; 36,6% pour Llor 2012b ; 8,2% pour Llor 2014 ; 29,4% chez Strykowski.

Ces premières études ont l'avantage d'être pragmatiques et reflètent les conditions réelles de la pratique clinique, mais leurs résultats sont à considérer en tenant compte de plusieurs limites. Aussi bien Bjerrum, que Llor et Strykowski ont inclus dans leurs études des médecins généralistes sur la base du volontariat. Or les habitudes de prescription de ces praticiens ne sont pas nécessairement représentatives de l'ensemble des autres médecins exerçant au sein du même pays. En effet, il est probable que les médecins volontaires soient particulièrement sensibilisés à la problématique de la prescription inadéquate d'antibiotiques en soins primaires et d'autant plus motivés à modifier leur pratique en réponse à l'utilisation

d'un outil diagnostique tel que la BD-CRP. De surcroît, l'attribution de la technique de BD-CRP dans les études HAPPY AUDIT, était faite sur des critères géographiques et non par randomisation ce qui est à risque d'induire un biais de sélection initial, d'autant plus que les auteurs ne présentent pas précisément les caractéristiques démographiques des effectifs inclus. Enfin, toutes les données étaient issues d'un questionnaire standardisé rempli par le médecin lui-même (méthode Audit Projet Odense), une fois qu'il avait choisi d'inclure le patient. Le fait de signaler à des fins de recherche ses habitudes de prescription est à risque d'introduire un biais de confusion, le praticien étant susceptible de se conformer de manière inhabituelle aux recommandations de bonne pratique concernant l'usage des antibiotiques étant donné qu'il sait que ses habitudes de prescription seront examinées.

Pour autant, les résultats suggérés par les essais espagnols et l'étude observationnelle de Bjerrum semblent être confirmés par la méta-analyse de Aabenhus qui a inclus 6 essais contrôlés randomisés réalisés en soins primaires entre 1995 et 2013 en Europe et en Russie.

Il s'agit d'une revue systématique de très bonne qualité construite selon la méthodologie Cochrane. Elle montre que l'utilisation de la BD-CRP dans le cas d'infections respiratoires aiguës (< 1 mois), toute localisation comprise, permet de réduire significativement la prescription d'antibiotiques en fin de consultation (RR = 0,78 IC95 [0,66-0,92]).

Néanmoins il existe une hétérogénéité statistique importante entre les études ($I^2 = 68\%$). Après analyse en sous-groupe, seuls les 3 essais randomisés en cluster à l'échelle des médecins ou des cabinets de médecine générale retrouvaient une réduction significative de la prescription d'antibiotiques en fin de consultations avec une hétérogénéité statistique satisfaisante (RR = 0,68 [0,61-0,75] $I^2 = 0\%$) (41–43).

Il est également important de souligner que ces résultats sont issus d'études réalisées principalement dans des pays faiblement consommateurs d'antibiotiques (Pays-Bas, Danemark, Norvège). Une seule étude présentait des résultats issus de pays fortement consommateurs (Espagne, Belgique) (42), aucune n'avait été réalisée en France. Il est donc difficile de prétendre que ces résultats sont parfaitement transposables au cas français quant on sait que les systèmes de santé et les pratiques peuvent varier considérablement d'un pays à l'autre.

Qui plus est, cet effet semble s'estomper dans le temps puisque 3,5 ans après l'introduction d'une technique de BD-CRP en soins primaires, Cals 2013, montre que la réduction de prescription d'antibiotiques initialement observée disparaît totalement. Cela pourrait s'expliquer par le fait que les médecins cessent progressivement d'utiliser la technique puisqu'ils n'ont eu recours au dosage délocalisé de la CRP pendant cette période que pour 3,7% des infections respiratoires, alors que le taux d'utilisation de la BD-CRP était de 100% dans l'étude ayant servi de base au suivi réalisée par Cals en 2009 (43).

Les 2 études restantes (Dhaler-Eriksen, 1999 et Cohen, 2008) avaient comme caractéristique commune de comparer des groupes ayant bénéficiés d'un dosage classique de la CRP avec un dosage en biologie délocalisée, pour tous points d'appel infectieux confondus, à la fois en termes de prescriptions d'antibiotiques et de prescriptions d'examens paracliniques.

Contrairement aux études précédentes, celles menées par Cohen en France chez l'enfant fébrile et Dahler-Eriksen au Danemark ne parviennent pas à démontrer que la BD-CRP puisse réduire la prescription d'antibiotiques. A première vue ces résultats peuvent sembler contradictoires avec ceux observés pour les infections respiratoires, néanmoins les critères d'inclusions étaient très différents. En effet, n'étaient inclus dans ces études que les patients ayant bénéficié d'un dosage de la CRP par l'une des deux méthodes. Autrement dit, quelle que soit la méthode utilisée, dosage classique ou délocalisé, une fois que la valeur de la CRP est connue, les médecins adoptent un comportement équivalent en terme de prescription d'anti-infectieux. Évidemment, un tel critère d'inclusion ne permet pas de prendre en considération les cures d'antibiotiques prescrites en l'absence de tout dosage de la CRP, et dont on peut supposer, à la lumière des résultats issus des études sur les infections respiratoires, qu'elles eurent été influencées par un dosage délocalisé de la CRP.

En revanche, concernant la prescription des examens paracliniques, l'usage de la BD-CRP s'accompagne d'une franche réduction de la prescription des examens biologiques sanguins aussi bien en France (-96,2%) qu'au Danemark (-39,8%), et urinaires chez l'enfant (-48,1%). Il est intéressant de constater que le dosage délocalisé de la CRP induit une réduction des examens biologiques sanguins totaux,

ce qui permet de réduire d'autant plus les coûts entraînés par la prescription des examens complémentaires.

Cependant, cela pourrait en contre-partie induire une perte d'information nuisant à la prise en charge du patient. En effet, lors d'un bilan biologique standard, les médecins prescrivent rarement la CRP seule, mais souvent associée à d'autres examens biologiques telle que la numération-formule sanguine (NFS).

Néanmoins, le suivi des patients après la consultation initiale réalisé par Cohen jusqu'à 8 jours, par Aabenhus jusqu'à 28 jours et par Cals 2013 jusqu'à 3,5 ans n'a pas mis en évidence de complication, d'effet secondaire, ou d'élévation de la morbi-mortalité chez ceux ayant bénéficié d'un dosage de la CRP en BD en comparaison avec ceux ayant bénéficié d'une prise en charge classique. Strykowski ne met pas non plus en évidence de sous-prescription d'antibiotique significative du fait de l'utilisation de la BD-CRP chez les patients consultant pour exacerbation de BPCO (OR = 0,25 IC95 [0.06–1.0]) ; la sous-prescription étant définie par le fait de ne pas prescrire d'antibiotique à un patient alors qu'il eut été recommandé de le faire.

Seule l'étude de Cohen a mesuré l'impact de la BD-CRP sur la prescription des examens radiologiques et elle ne révèle aucune différence significative.

4.1.2. Résultats qualitatifs

Sur les 8 études qualitatives incluses dans cette revue, 2 études se focalisaient sur les éléments adjuvants et les barrières à l'utilisation de la biologie délocalisée au sens large (Jones 2013, Peirce 2015) (c'est-à-dire la BD-CRP, mais également d'autres techniques telles que la mesure de l'INR ou de l'HbA1c) ; 4 études abordaient spécifiquement la problématique des infections des voies aériennes supérieures (Gröndal 2015) ou inférieures (Anthierens 2014, Huddy 2016, Hardy 2017) et enfin 2 études évaluaient l'acceptabilité de la BD-CRP chez l'enfant (Motté 2013, Van den Bruel 2016). A l'exception de Hardy, tous les auteurs ont questionné sous forme d'interrogatoires semi-structurés ou en « focus group » des professionnels de santé ayant l'habitude d'utiliser en routine la BD-CRP ou ayant reçu une formation à son utilisation.

Ces études révèlent que la BD-CRP est le plus souvent considérée comme un élément adjuvant à la pratique clinique habituelle concernant la prise en charge diagnostique et thérapeutique d'un syndrome infectieux en soins primaires, d'autant plus que son acceptabilité par les patients est excellente (aussi bien les adultes que les enfants), compte tenu de la faible invasivité des prélèvements sanguins capillaires.

Parce qu'elle est considérée comme une aide à l'orientation microbiologique et à l'évaluation de la gravité d'un syndrome inflammatoire, la mesure de la CRP au cabinet conforte les médecins utilisateurs dans leur décision thérapeutique de prescrire ou non un anti-infectieux et sert parfois d'argument pour adresser un patient vers une structure d'urgence (chez l'enfant notamment). Elle est également perçue comme un gage d'objectivité qui renforce la confiance du patient envers les décisions prises par son médecin. Elle aide donc le médecin à se positionner, à rassurer des patients particulièrement demandeurs de recevoir une cure d'antibiotique ou inquiets quand à la gravité de leur condition (les parents d'enfants fébriles par exemple).

Néanmoins, bien qu'elle soit perçue favorablement par la plupart des médecins utilisateurs, la BD-CRP se heurte à plusieurs barrières qui entravent sa diffusion auprès des cliniciens.

Premièrement, l'utilisation de la CRP en tant que biomarqueur guidant la prescription d'antibiotique n'est pas consensuelle, compte tenu de son manque de spécificité à discriminer les infections bactériennes, et de la difficulté à interpréter sa valeur en l'absence de recommandation concernant les seuils qui justifieraient la prescription ou la non prescription d'une antibiothérapie.

Contrairement à ce que montre la littérature quantitative, plusieurs praticiens craignent même un risque de sur-utilisation de la BD-CRP qui conduirait à des prescriptions d'antibiotiques et des consultations inutiles.

Il existe aussi des appréhensions concernant les conséquences de la BD-CRP sur la pratique clinique courante. Certains médecins craignent que le dosage se révèle chronophage ce qui le rendrait irréalisable durant le temps d'une consultation.

D'autres s'interrogent sur le risque que les médecins aient tendance à se reposer excessivement sur la valeur de la CRP au détriment de l'examen clinique ou de l'application d'autres recommandations. Cette supposition prend corps à travers l'étude de Gröndal, dans laquelle plusieurs médecins généralistes suédois déclarent tenir compte de la BD-CRP pour prescrire une antibiothérapie dans le cas d'une angine alors même que son traitement fait déjà l'objet d'une recommandation impliquant la biologie délocalisée fondée exclusivement sur le TDR du SGA. On observe ici une situation dans laquelle la BD-CRP interfère négativement avec une autre technique de biologie délocalisée.

Enfin, l'introduction de toute technique de biologie délocalisée en soins primaires ne saurait se faire sans proposer aux praticiens un modèle économique qui rende son utilisation financièrement acceptable, en collaboration avec les laboratoires de biologie médicale afin d'éviter les conflits, et tout en encadrant la pratique sur le plan médico-légal.

Cependant, les résultats issus de la littérature qualitative sont à considérer en tenant compte de certains biais. Une première limite importante est le mode de recrutement des participants, qui ont été systématiquement recrutés sur la base du volontariat. Or participer à des interrogatoires requiert du temps, durant lequel les participants ne sont pas rémunérés, ce qui laisse supposer que les individus les plus motivés quant à l'amélioration de leur pratique clinique ou les plus enthousiastes concernant l'utilisation de la BD-CRP soient particulièrement enclins à prendre part aux études et que leur point de vue soit sur-représenté. Il est en effet surprenant de constater qu'aucune de ces études ne met en exergue l'opinion d'un médecin ayant eut une expérience négative de la BD-CRP qui l'aurait conduit à s'en détourner ultérieurement. Il pourrait exister un biais de publication, en ce sens que les études ayant démontré un impact négatif de la BD-CRP sur la pratique clinique aient eut moins de chance d'être publiées. Les deux études réalisées au sein du NHS (Peirce 2015, Huddy 2016) ont d'autre part inclus des représentants d'industries impliquées dans la commercialisation de la BD-CRP, dont l'intérêt est évidemment de contribuer à son expansion en soins primaires, et trois des études incluses dans la revue de Jones ont en partie été financées par des industriels (44–46).

Une deuxième limite à connaître est que, même si les données issues des différentes études se recouvrent, on ne peut exclure le risque d'un biais d'information car seuls deux auteurs, Hardy et Huddy ont poursuivi les interrogatoires jusqu'à saturation des données. Ce manque d'information est particulièrement problématique concernant l'utilisation de la BD-CRP chez l'enfant fébrile, seulement deux études abordant la question (Motté 2013, Van den Bruel 2016), et aucune des deux ne pouvait se prévaloir de le faire de manière exhaustive.

4.2. FORCES ET FAIBLESSES DE CETTE ETUDE

Dans le champs des études qui abordent l'intérêt du dosage de la CRP en biologie délocalisée en soins primaires, cette revue présente l'avantage de donner une vue d'ensemble de la problématique car elle inclut simultanément les principales données quantitatives disponibles concernant son impact sur la prescription d'antibiotiques et des examens complémentaires. Elle propose également une analyse thématique globale des résultats issus des études qualitatives, ce qui a l'avantage de fournir une base à l'interprétation des données quantitatives et met en évidence, à travers le point de vue subjectif des médecins et des patients, les bénéfices que l'on pourrait tirer de son introduction sur le territoire français, mais également les barrières qu'il faudra prendre en compte. C'est d'ailleurs la seule revue qui prend en compte à l'heure actuelle les études réalisées en France en soins primaires (Cohen 2008, Motté 2013).

Cependant ce travail présente également plusieurs limites. Sur le plan méthodologique : la recherche bibliographique, l'analyse des articles et l'extraction des données n'a été faite que par un seul investigateur, l'auteur de la thèse, aidé initialement d'un documentaliste. Afin de réduire le risque biais de sélection et d'information concernant les résultats présentés dans ce travail, il eut été souhaitable qu'un deuxième investigateur entreprenne la même recherche bibliographique en parallèle et procède à une évaluation des articles inclus.

Enfin, cette revue n'inclut pas les études économiques réalisées sur la question. Or il est indispensable de comparer précisément les dépenses engendrées par le remboursement de ces méthodes avec les économies potentiellement réalisées par une éventuelle réduction de la prescription d'antibiotiques et d'exams complémentaires. Si certaines études vont dans le sens d'une réduction des dépenses de santé (47,48), d'autres au contraire ont plutôt suggéré que les médecins avaient tendance à utiliser excessivement ces techniques (49) ce qui pourrait représenter des dépenses inutiles pour l'assurance maladie.

4.3. IMPLICATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE FUTURE

Même si elle est couramment utilisée dans les pays d'Europe du nord, la BD-CRP nécessite encore de faire ses preuves sur le territoire français eu égard au faible nombre d'études publiées en soins primaires. A cette fin il est possible d'imaginer des expérimentations locales compte tenu de sa très bonne acceptabilité par les médecins et les patients et de l'absence de complication en lien avec son utilisation observée dans les études déjà publiées. Comme le cas des infections respiratoires chez l'adulte a déjà été largement abordé, ces études devront poursuivre l'évaluation de la BD-CRP chez l'enfant fébrile, voire élargir à d'autres points d'appel infectieux fréquemment rencontrés en soins primaires et pour lesquels la BD-CRP pourrait trouver une place (les infections urinaires par exemple).

Concernant le modèle économique à adopter, il serait intéressant de s'inspirer du modèle existant pour le test de diagnostic rapide (TDR) du streptocoque β hémolytique du groupe A : l'assurance maladie mettant gratuitement ce TDR de l'angine à la disposition des médecins libéraux généralistes, pédiatres et oto-rhino-laryngologistes. D'une façon similaire, des techniques de BD-CRP semi-quantitatives (bandelettes réactives) pourraient être mises gratuitement à la disposition des médecins qui en feraient la demande. D'autres modèles pourraient être envisagés tels que l'achat direct du matériel par les médecins auprès des industriels (ce qui impliquerait que le médecin puisse facturer au patient un acte de biologie délocalisée ce que l'assurance maladie ne permet pas aujourd'hui) ou encore une location du matériel auprès de laboratoires de biologie médicale associé à un contrat assurant

la maintenance, le contrôle qualité et la formation ce qui aurait l'avantage de faire travailler ensemble cliniciens et biologistes libéraux.

Dans tous les cas, l'introduction de la BD-CRP devra être accompagnée de recommandations, comme l'a fait le NICE au Royaume-Unis, afin de guider les cliniciens sur les situations cliniques justifiant un dosage rapide de la CRP mais également sur la conduite à tenir en fonction du résultat obtenu. Pour l'heure, seules les infections des voies aériennes supérieures et inférieures de l'adulte sont susceptibles de faire l'objet de telles recommandations.

5. CONCLUSION

La biologie délocalisée de la CRP, qui est d'usage courant dans plusieurs pays européens n'a pas encore sa place dans le système de soins ambulatoires français. Aussi bien dans les pays utilisateurs que non utilisateurs, elle a démontré sa capacité à réduire les prescriptions d'antibiotiques dans le cas des infections des voies aériennes supérieures et inférieures sans pour autant exposer les patients à des risques infectieux supplémentaires. Elle pourrait donc être un avantage en terme de santé publique dans notre pays en contribuant à la lutte contre l'émergence de résistance aux antibiotiques. Il semble également qu'elle entraîne la réduction du nombre de certains bilans biologiques sanguins et urinaires ; elle pourrait ainsi diminuer les dépenses de l'assurance maladie liées au remboursement des examens paracliniques, à condition que les coûts engendrés par l'utilisation de la BD-CRP ne soient pas supérieurs aux économies réalisées, ce qui n'est pas démontré pour l'heure en France. En effet, très peu d'études concernant la BD-CRP ont été réalisées sur notre territoire, et les résultats observés à l'étranger méritent d'être confirmés à l'échelle nationale car il existe des différences importantes concernant le fonctionnement des systèmes de soins et les habitudes de prescription des médecins exerçant en soins primaires entre les différents pays, même au sein de l'Europe.

Du point de vue qualitatif, la BD-CRP est appréciée des médecins utilisateurs car elle elle renforce leur jugement clinique et les aide à se positionner face à l'inquiétude du patient dans les situations où l'examen clinique seul n'est pas toujours suffisant pour affirmer l'origine microbiologique ou la gravité d'un syndrome infectieux. Les patients quant à eux, ont le sentiment que leurs symptômes sont mieux pris en considération lorsqu'un dosage de CRP est réalisé au cabinet ce qui va dans le sens d'une amélioration de la relation médecin-patient.

Pour l'avenir, il serait souhaitable que la France adopte des recommandations sur l'utilisation de la BD-CRP, au moins dans le cas des infections respiratoires, en proposant une conduite à tenir diagnostique et thérapeutique en fonction du résultat obtenu, sur le modèle du NICE britannique qui fait figure de précurseur.

Afin de faciliter son introduction, le plus simple aujourd'hui serait de mettre à la disposition des médecins, gratuitement, des bandelettes réactives semi-quantitatives, comme on le fait déjà pour le TDR du SGA.

Toutefois, on peut raisonnablement envisager que de plus en plus de biomarqueurs deviendront accessibles en biologie délocalisée dans les années qui viennent, voire que se développent de véritables « laboratoires sur puce » qui seraient en mesure de réaliser des examens biologiques extensifs ce qui révolutionnerait la prise en charge du patient ambulatoire. Il est donc important de commencer à réfléchir à la place que doit prendre la biologie délocalisée en soins primaires, à concevoir un modèle économique national et un cadre réglementaire, en tenant compte de tous les acteurs impliqués : patients, industriels, cliniciens et biologistes médicaux.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. MORNEX R. Améliorer la pertinence des stratégies médicales. Académie Natl Médecine Rapp Avril 2013.
2. Organisation Mondiale de la Santé. Plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens 2016.
3. Summary of the latest data on antibiotic consumption in the European Union - ESAC Net surveillance data November 2015.
4. L'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2013 - ANSM - Novembre 2014.
5. Póvoa P. C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. Intensive Care Med. mars 2002;28(3):235-43.
6. Ablj HC, Meinders AE. C-reactive protein: history and revival. Eur J Intern Med. oct 2002;13(7):412-22.
7. Claessens Y-É, Ray P. Les biomarqueurs en médecine d'urgence Des données biologiques au lit du malade.
8. Clyne B, Olshaker JS. The C-reactive protein1. J Emerg Med. nov 1999;17(6):1019-25.
9. Sanders S, Barnett A, Correa-Velez I, Coulthard M, Doust J. Systematic Review of the Diagnostic Accuracy of C-Reactive Protein to Detect Bacterial Infection in Nonhospitalized Infants and Children with Fever. J Pediatr. oct 2008;153(4):570-574.e3.
10. 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. Ann Biol Clin (Paris). 17 sept 2005;63(5):525-9.
11. Brouwer N, van Pelt J. Validation and evaluation of eight commercially available point of care CRP methods. Clin Chim Acta Int J Clin Chem. 15 janv 2015;439:195-201.
12. Melbye H, Stocks N, others. Point of care testing for C-reactive protein: a new path for Australian GPs? Aust Fam Physician. 2006;35(7):513.
13. André M, Schwan A, Odenholt I, Swedish Study Group on Antibiotic Use. The use of CRP tests in patients with respiratory tract infections in primary care in Sweden can be questioned. Scand J Infect Dis. 2004;36(3):192-7.
14. Cals JW, Schols AMR, van Weert HCPM, Stevens F, Zeijen CGIP, Holtman G, et al. [Point-of-care testing in family practices: present use and need for tests in the future]. Ned Tijdschr Geneesk. 2014;158:A8210.

15. 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.* 2011;12(1):93.
16. Llor C, Bjerrum L, Munck A, Hansen MP, Córdoba GC, Strandberg EL, et al. Predictors for antibiotic prescribing in patients with exacerbations of COPD in general practice. *Ther Adv Respir Dis.* 2013;7(3):131–137.
17. Pneumonia in adults: diagnosis and management | Guidance and guidelines | NICE.
18. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Garau J, Huchon G, Ieven M, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections - Full version. *Clin Microbiol Infect.* 1 nov 2011;17:E1-59.
19. 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. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews.*
20. Engel MF, Paling FP, Hoepelman AIM, Meer V van der, Oosterheert JJ. Evaluating the evidence for the implementation of C-reactive protein measurement in adult patients with suspected lower respiratory tract infection in primary care: a systematic review. *Fam Pract.* 8 janv 2012;29(4):383-93.
21. Streit S, Frey P, Singer S, Bollag U, Meli DN. Clinical and haematological predictors of antibiotic prescribing for acute cough in adults in Swiss practices – an observational study. *BMC Fam Pract.* 6 févr 2015.
22. Huang Y, Chen R, Wu T, Wei X, Guo A. Association between point-of-care CRP testing and antibiotic prescribing in respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis of primary care studies. *Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract.* nov 2013;63(616):e787-794.
23. Dahler-Eriksen BS, Lauritzen T, Lassen JF, Lund ED, Brandslund I. Near-patient test for C-reactive protein in general practice: assessment of clinical, organizational, and economic outcomes. *Clin Chem.* avr 1999;45(4):478-85.
24. 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. *Arch Pédiatrie.* juin 2008;15(6):1126-32.
25. Llor C, Bjerrum L, Arranz J, García G, Cots JM, López-Valcárcel BG, et al. C-reactive protein testing in patients with acute rhinosinusitis leads to a reduction in antibiotic use. *Fam Pract.* 12 janv 2012;29(6):653-8.
26. 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.* 1 août 2012;40(2):436-41.
27. Cals JWL, de Bock L, Beckers P-JHW, Francis NA, Hopstaken RM, Hood K, et al. Enhanced Communication Skills and C-reactive Protein Point-of-Care Testing for Respiratory Tract Infection: 3.5-year Follow-up of a Cluster Randomized Trial. *Ann Fam Med.* mars 2013;11(2):157-64.

28. Llor C, Bjerrum L, Munck A, Cots JM, Hernández S, Moragas A. Access to Point-of-Care Tests Reduces the Prescription of Antibiotics Among Antibiotic-Requesting Subjects With Respiratory Tract Infections. *Respir Care*. 1 déc 2014;59(12):1918-23.
29. Strykowski DF, Nielsen ABS, Llor C, Siersma V, Bjerrum L. An intervention with access to C-reactive protein rapid test reduces antibiotic overprescribing in acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD. *Fam Pract*. 8 janv 2015;32(4):395-400.
30. 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*. 1 sept 2004;54(506):659-62.
31. Jakobsen KA, Melbye H, Kelly MJ, Ceynowa C, Mölsted 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*. décembre 2010;28(4):229-36.
32. Lindström J, Nordeman L, Hagström B. What a difference a CRP makes. A prospective observational study on how point-of-care C-reactive protein testing influences antibiotic prescription for respiratory tract infections in Swedish primary health care. *Scand J Prim Health Care*. 2 oct 2015;33(4):275-82.
33. Jones CH, Howick J, Roberts NW, Price CP, Heneghan C, Plüddemann A, et al. Primary care clinicians' attitudes towards point-of-care blood testing: a systematic review of qualitative studies. *BMC Fam Pract*. 14 août 2013;14:117.
34. Motté A. Usage en pratique courante de médecine générale du test de diagnostic rapide de la CRP chez l'enfant fébrile [Thèse d'exercice]. [France]: Université de Montpellier I. Faculté de médecine; 2013.
35. Anthierens S, Tonkin-Crine S, Cals JW, Coenen S, Yardley L, Brookes-Howell L, et al. Clinicians' Views and Experiences of Interventions to Enhance the Quality of Antibiotic Prescribing for Acute Respiratory Tract Infections. *J Gen Intern Med*. 6 nov 2014;30(4):408-16.
36. Peirce SC, Faulkner A, Ulucanlar S, Elwyn G. Technology identities explain under- and non-adoption of community-based point-of-care tests in the UK NHS. *Health Policy Technol*. mars 2015;4(1):68-77.
37. Gröndal H, Hedin K, Strandberg EL, André M, Brorsson A. Near-patient tests and the clinical gaze in decision-making of Swedish GPs not following current guidelines for sore throat – a qualitative interview study. *BMC Fam Pract*. 2015;16:81.
38. Van den Bruel A, Jones C, Thompson M, Mant D. C-reactive protein point-of-care testing in acutely ill children: a mixed methods study in primary care. *Arch Dis Child*. avr 2016;101(4):382-5.
39. 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*. 2016;6(3):e009959.
40. Hardy V, Thompson M, Keppel GA, Alto W, Dirac MA, Neher J, et al. Qualitative study of primary care clinicians' views on point-of-care testing for C-reactive protein for acute respiratory tract infections in family medicine. *BMJ Open*. 2017;7(1):e012503.

41. Andreeva E, Melbye H. Usefulness of C-reactive protein testing in acute cough/respiratory tract infection: an open cluster-randomized clinical trial with C-reactive protein testing in the intervention group. *BMC Fam Pract.* 2014;15:80.
42. 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. *The Lancet.* 11 oct 2013;382(9899):1175-82.
43. 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(may05 1):b1374-b1374.
44. Cals JWL, Chappin FHF, Hopstaken RM, Leeuwen V, E M, Hood K, et al. C-reactive protein point-of-care testing for lower respiratory tract infections: a qualitative evaluation of experiences by GPs. *Fam Pract.* 1 avr 2010;27(2):212-8.
45. Cals JW, Butler CC, Dinant G-J. « Experience talks »: physician prioritisation of contrasting interventions to optimise management of acute cough in general practice. *Implement Sci.* 8 sept 2009;4:57.
46. Stone MA, Burden AC, Burden M, Baker R, Khunti K. Near patient testing for glycosylated haemoglobin in people with Type 2 diabetes mellitus managed in primary care: acceptability and satisfaction. *Diabet Med.* 1 juill 2007;24(7):792-5.
47. 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.
48. 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.
49. Engström S, Mölstad S, Lindström K, Nilsson G, Borgquist L. Excessive use of rapid tests in respiratory tract infections in Swedish primary health care. *Scand J Infect Dis.* 2004;36(3):213-8.

AUTEUR : Nom : Ragimbeau

Prénom : Romain

Date de Soutenance : 22 mars 2018

Titre de la Thèse : intérêt du dosage de la protéine C réactive par des méthodes de biologie délocalisée en soins primaires

Thèse - Médecine - Lille 2018

Cadre de classement : Médecine Générale

DES + spécialité : Médecine Générale

Mots-clés : CRP, biologie délocalisée, soins primaires, médecine générale

Contexte : En soins primaires, la sur-prescription d'antibiotiques constitue un problème majeur de santé publique en terme de résistance aux antibiotiques, et les prescriptions d'examen paracliniques (notamment biologiques) représentent des dépenses importantes pour l'assurance maladie. Des méthodes de biologie délocalisée (BD) permettent de doser directement au cabinet la protéine C réactive (CRP), biomarqueur inflammatoire sanguin qui augmente en cas d'infection virale ou bactérienne. Ces techniques sont utilisées en routine dans plusieurs pays européens mais leur usage reste très marginal en France.

Objectif : Principalement il s'agit de déterminer si le dosage délocalisé de la CRP en soins primaires par des médecins généralistes ou des pédiatres contribue à la réduction de la prescription d'antibiotiques et d'examen paracliniques. Secondairement, nous étudierons comment la BD de la CRP est perçue par les médecins et les patients afin de caractériser les adjuvants et les obstacles à son usage en soins primaires.

Méthode : Une revue de la littérature a été conduite. Les bases de données Medline, Google Scholar et SUDOC ont été utilisées. Elle a inclus les études observationnelles prospectives, interventionnelles, qualitatives, et les revues systématiques de la littérature réalisées en soins primaires en France et à l'étranger. Les études ont été qualitativement évaluées par l'investigateur en utilisant les grilles de lecture Cochrane et CASP.

Résultats : Sur 997 références identifiées, 19 études ont été incluses dont 11 quantitatives et 8 qualitatives. Le dosage délocalisé de la CRP est une méthode efficace pour réduire les prescriptions d'antibiotiques concernant les infections des voies aériennes supérieures et inférieures chez l'adulte sans augmenter le risque de complication. Il semble également contribuer à la réduction du nombre de bilan biologiques sanguin prescrits. Son acceptabilité est très bonne parmi les médecins utilisateurs et les patients, mais son introduction élargie en soins primaires se heurte à plusieurs barrières, dont la principale est la problématique de son financement.

Conclusion : La biologie délocalisée de la CRP mérite d'être mise à la disposition des médecins français exerçant en ambulatoire car elle pourrait être un avantage en terme de santé publique. Cependant il reste encore à définir un modèle économique national pour cette technologie et son intérêt doit encore faire ses preuves dans d'autres indications que les infections respiratoires de l'adulte.

Composition du Jury :

Présidente :

Madame le Professeur Florence Richard

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Jean-Marc Lefèbvre

Madame le Docteur Susanna Schraen

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Guy-Serge Kessy