

UNIVERSITÉ PARIS DIDEROT - PARIS 7  
FACULTÉ DE MÉDECINE

---

Année 2013

n° \_\_\_\_\_

**THÈSE**  
**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT**  
**DE**  
**DOCTEUR EN MÉDECINE**

PAR

**ROMANO Valeria**

Date et Lieu de naissance :

**Née le 21-05-1985 à Pomigliano d'Arco (Naples, Italie)**

\_\_\_\_\_

*Présentée et soutenue publiquement le :* \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**EVALUATION DE L'INTÉRÊT DU TEST RAPIDE DE LA PROTEINE C REACTIVE (TDR-CRP)  
SUR LA REDUCTION DE LA PRESCRIPTION DES ANTIBIOTIQUES ET DES EXAMENS  
COMPLEMENTAIRES CHEZ LES ENFANTS ÂGES DE PLUS DE TROIS MOIS CONSULTANT  
POUR FIEVRE**

Président de thèse : **Professeur** MERCIER Jean-Christophe

Directeur de thèse : **Professeur** AUGER- AUBIN Isabelle

**DES de médecine générale**

## **REMERCIEMENTS**

**Merci à me parents,**

qui m'ont permis de faire ces études et sur qui j'ai toujours pu compter. Merci de votre amour et votre écoute.

**Merci à ma sœur,**

pour son soutien et sa joie de vivre.

Merci d'être la sœur dont tout le monde rêve.

**Merci à mes maitres d'internat et leurs collaborateurs,**

merci de m'avoir appris.

**Merci à mon tuteur , Isabelle,**

sans qui je ne serai pas là. Merci de ta disponibilité et ton aide.

Merci d'être adorable.

**A' tous mes amis d'enfance,**

Même si loin physiquement, merci de votre amitié et de votre soutien.

**A' tous mes amis et mes co-internes,**

en particulier merci Michel pour ton amitié sans faille, merci d'avoir été toujours là pour moi.

**A' mes deux plus belles rencontres,**

Stéphanie et Ludo

**Merci à mon directeur et mon président de thèse,**

qui ont choisi de m'accompagner à la fin de mon parcours.

Merci de vos conseils avisés et vos critiques.

**Merci au jury,**

Merci de m'avoir dédié votre temps et votre attention

**Merci à toute l'équipe médicale et paramédicale du service de pédiatrie du Centre  
intercommunal de Villeneuve Saint Georges et merci au Dr Bouquet,**

pour leur aide dans le recueil des données de ma thèse.

## TABLE DES MATIERES

Remerciements	1
I. Introduction	3
II. Méthode	
2.1 Type d'étude	9
2.2 Durée de l'étude	9
2.3 Lieu de l'étude	9
2.4 Population étudiée	10
2.5 Méthodologie statistique	10
2.6 Données recueillies	11
2.7 Description du produit	12
2.8 Critères d'inclusion	14
2.9 Critères d'exclusion	15
2.10 Critère de jugement	15
III. Résultats	
RESULTATS DAS LE CENTRE HOSPITALIER	
3.1 Caractéristiques de la population	16
3.1.1 Nombre d'enfants par catégorie d'âge	17
3.1.2 Nombre d'enfants de sexe féminin par catégorie d'âge	18
3.1.3 Nombre d'enfants de sexe masculin par catégorie d'âge	19
3.1.4 Répartition de la température aux urgences	19
3.1.5 Symptomatologie clinique accompagnant le tableau fébrile	21
3.1.6 Durée d'évolution de la fièvre au moment de la consultation	22
3.2 Caractéristiques des diagnostics	23
3.2.1 Diagnostics cliniques en fin de consultation	23
3.2.2 Demande d'emblée d'examens complémentaires	25
3.2.3 Prescription d'emblée d'antibiotiques	25
3.3 Valeurs de la $\mu$ CRP	27
RESULTATS DANS LE CABINET DE VILLE	
3.4 Caractéristiques de la population	29
3.4.1 Nombre d'enfants par catégorie d'âge	29
3.4.2 Répartition de la température aux urgences	30
3.4.3 Symptomatologie clinique accompagnant le tableau fébrile	31
3.4.4 Durée d'évolution de la fièvre au moment de la consultation	32
3.5 Caractéristiques des diagnostics	33
3.5.1 Diagnostics cliniques en fin de consultation	33
3.5.2 Demande d'emblée d'examens complémentaires	34
3.5.3 Prescription d'emblée d'antibiotiques	35
3.6 Valeurs de la $\mu$ CRP	37
IV. Discussion	
4.1 Population étudiée et diagnostics cliniques	39
4.1.1 Population étudiée	39
4.1.2 Diagnostics retenus	42
4.2 Analyse des résultats de la $\mu$ CRP	41
4.2.1 Impact sur la prescription d'examens complémentaires	41
4.2.2 Impact sur la prescription d'antibiotiques	42

4.3	Analyse du test $\mu$ CRP	48
4.4	Signes cliniques en rapport avec une infection à explorer	52
4.5	Limites de l'étude	54
V. Conclusion		56
VI. Annexes		
6.1	Fiche de recueil des données	58
6.2	Description de la cassette de dosage	59
6.3	Remplissage du capillaire	61
VII. Bibliographie		62
Permis d'imprimer		70
Fiche de thèse		71
Résumé		73

## **I. INTRODUCTION**

En France il existe un système mixte et libre où les enfants peuvent être pris en charge soit par des pédiatres libéraux soit par des généralistes ou soit par les deux. Cependant en raison du faible nombre de pédiatres, les enfants sont majoritairement suivis par des médecins généralistes. La densité pédiatrique est en effet faible en France, un pédiatre pour 5600 enfants.

Il y aurait moins de 2 500 libéraux sur un total d'environ 6 000 pédiatres. La profession juge cela insuffisant pour assurer une couverture totale des soins aux enfants.

De nombreuses études montrent que le nombre des consultations aux urgences pédiatriques augmente plus vite que celles de l'adulte. Les enfants âgés de moins de 15ans représentaient 24% de l'activité des urgences des hôpitaux de l'assistance publique à Paris en1990, 40% en 2010.

Au niveau national entre 1987 et 2010 le nombre de passages dans le service d'urgences a doublé, ce qui correspond à une hausse de 5 à 7% par an. Les urgences pédiatriques représentent en moyenne le tiers de la totalité des urgences hospitalières.

La fièvre est le motif plus fréquent de consultation en pédiatrie.

La fièvre est définie par une élévation de la température centrale au-dessus de 38°C, en l'absence d'activité physique intense, chez un enfant normalement couvert, dans une température ambiante tempérée .

Au niveau cérébral, la température corporelle est déterminée par le centre thermorégulateur ; le point d'équilibre thermique est déplacé vers le haut en cas de fièvre. Elle se distingue en cela de l'hyperthermie, où l'augmentation de la température est due à une accumulation de chaleur d'origine exogène .

Chez les enfants de plus de 3 mois, les pathologies virales représentent la cause la plus fréquente de fièvre. En fréquence moyenne dans les consultations pédiatriques on peut

retrouver que 50% des fièvres sont dues à des infections virales, 20% à des OMA, 10% à des pyélonéphrites, 8% à des pneumopathies et 0,4% à des méningites.

Les enfants ont beaucoup plus souvent que les adultes des infections virales et bactériennes qu'il est difficile de partager de façon probabiliste sur les données cliniques. Les difficultés viennent d'une part d'un diagnostic microbiologique peu facilement accessible ,d'autre part insuffisamment rapide pour influencer la décision. Ces données sont importantes à prendre en compte pour décider de prescrire ou de ne pas prescrire un antibiotique, et conduisent très souvent à une approche étiologique probabiliste.

Le niveau de consommation de médicaments en France est souvent considéré comme étant l'un des plus importants d'Europe. Dans l'étude de l'ESSEC « Evolution comparée de la consommation des médicaments dans 5 pays européens entre 2000 et 2004 : analyse de 7 classes pharmaco-thérapeutiques » de G. Viens et all., les auteurs cherchaient à vérifier la persistance de cette affirmation sur la période 2000-2004 en comparant les niveaux de consommation de 7 classes de médicaments en Allemagne, Espagne, France , Italie et Royaume-Uni.

Alors qu'en 2000, la France était le premier consommateur de médicaments dans quatre des sept classes étudiées (antidiabétiques oraux, antidépresseurs, tranquillisants et antibiotiques), elle ne l'est plus dans aucune classe en 2004 .

L'émergence de souches bactériennes résistantes aux antibiotiques a conduit à une remise en cause de l'utilisation des antibiotiques dans un certain nombre de pays. De ce fait la majorité des pays, mais aussi l'Europe et l'OMS se sont engagés dans des politiques de contrôle et de rationalisation des antibiotiques. La consommation des antibiotiques est demeurée relativement stable pour l'ensemble des pays considérés entre 2000 et 2004, exception faite pour la France qui voit sa consommation fortement diminuée de -6% par an en moyenne.

Cette tendance observée à partir de 2001 en France est une conséquence directe de la mise en oeuvre de la campagne grand public de l'Assurance Maladie « les antibiotiques, c'est pas automatique ». En outre l'analyse des données de remboursement réalisée par la CNAMTS montre également une diminution de la consommation des antibiotiques en France de même ampleur entre 2002 et 2004 (-8,7% pour l'étude contre -8,2% pour l'étude de la CNAMTS). Les données les plus récentes montrent une nouvelle augmentation de prescription. [33]

Des interventions sont nécessaires pour permettre aux praticiens de prescrire moins souvent des antibiotiques.

Les scores prédictifs cliniques(ex le score de Mac Isaac pour l'angine) sont une approche intéressante. Cependant, leurs performances diagnostiques sont souvent insuffisantes.

Le clinicien est donc conduit, dans différentes circonstances, à demander des examens complémentaires dont les performances doivent être évaluées avec les mêmes paramètres(sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive, valeur prédictive négative, rapport de vraisemblance positif et négatif).

La majorité des examens prescrits en pathologie infectieuse pédiatrique est assuré par des laboratoires de biologie. D'autres sont réalisables par le praticien lui même et leurs résultats sont obtenus en quelques minutes :il s'agit de tests de diagnostic rapide(TDR).

Les TDR actuels sont : la Bandelette Urinaire, le Strepta Test, la CRP en micro méthode, le TDR grippe.

Ces TDR sont attractifs car :

- ils sont susceptibles d'améliorer les performances du diagnostic clinique ;
- ils peuvent être décisifs dans la décision de prescrire ou de ne pas prescrire des antibiotiques ,de demander ou de ne pas ordonner des autres examens complémentaires ;



- ils permettent la prescription de traitements précoces et adaptés ;
- ils gagnent du temps d'attente et de séjour aux urgences et dans les cabinets médicaux. Ce temps gagné sert à améliorer le confort du patient et réduit le risque de contracter une infection nosocomiale ;
- ils peuvent induire des économies de santé .

La demande d'examens complémentaires ne doit se concevoir que dans le cadre d'une stratégie diagnostique dont la base reste l'examen clinique.

L'anamnèse et l'examen clinique doivent conduire à évoquer des diagnostics cliniques et à tenter à établir une probabilité pre-test. Les examens demandés permettent parfois un diagnostic de certitude, mais souvent ne permettent que d'augmenter ou de diminuer la probabilité diagnostique déjà évoquée par la clinique.

La protéine C réactive (CRP) est une des protéines de la phase aigüe de l'inflammation dont le niveau augmente dans le sérum ou le plasma pendant une réaction aux infections ou aux précoces inflammatoires non infectieux. Les valeurs normales de CRP sont inférieures à 5mg/l. Ce seuil est souvent dépassé dans un délai de quatre à huit heures après un accident inflammatoire aigu, avec des valeurs de CRP pouvant atteindre environ 20 à 500 mg/l et l'augmentation est en moyenne sensiblement plus importante au cours des infections bactériennes qu'au cours des infections virales. Etant donné que des valeurs élevées sont toujours associées à des changements pathologiques, le dosage de la CRP fournit des informations utiles pour le diagnostic, la thérapie et le suivi des maladies inflammatoires. Devant une fièvre chez un enfant il faut repérer un problème vital qui nécessite une décision thérapeutique urgente.

Les principaux éléments d'inquiétude qui doivent mener à une hospitalisation sont :

- teint gris ;
- un purpura ;
- des signes neurologiques ou méningés : tremblements, somnolence, raideur de la nuque .... ;
- temps de coloration cutanée allongé.

Les questions à poser pour évaluer l'urgence de la situation sont :

- âge de l'enfant ;
- intensité de la fièvre ;
- effet des antipyrétiques ;
- durée de l'épisode fébrile ;
- symptomatologie associée et notamment les signes de gravité ;
- existence du terrain particulier : cardiopathie, malformation urinaire...

[20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27]

L'examen clinique doit être complet à la recherche des signes doivent indiquer une hospitalisation, ci-dessus cités.

-L'objectif recherché est de donner au généraliste en ambulatoire un outil rapide, spécifique et sensible d'infection bactérienne qui puisse appuyer ou rendre moins probable son hypothèse diagnostique.

- La finalité de cette démarche est la réduction de la prescription d'examens complémentaires et des antibiotiques chez des enfants fébriles âgés de plus de 3 mois.

Dans ce but, nous nous sommes posé la question de savoir si pour tout enfant fébrile âgé de plus de trois mois, consultant soit en cabinet de ville, soit aux urgences hospitalières , la réalisation de la micro-CRP permettrait de diminuer la prescription d'antibiotiques et d'examens complémentaires.

## **II. METHODE**

### **2.1.Type d'étude**

Il s'agit d'une étude prospective bicentrique réalisée sur une population d'enfants âgés de plus de 3 mois consultant pour fièvre.

### **2.2.Durée de l'étude**

Les données ont été recueillies sur une période de 3 mois, du 1<sup>er</sup> octobre 2011 au 31 décembre 2011.

### **2.3.Lieux de l'étude**

Cette étude a été réalisée en ville et à l'hôpital.

-Pour l'hôpital il s'agissait du Centre Hospitalier Intercommunal de Villeneuve Saint-Georges, dans la banlieue parisienne, dans le département 94.

Le service de pédiatrie compte 51 lits.

Les urgences pédiatriques comptent environ 15500 consultations par an.

Le service des urgences pédiatriques a une équipe médicale composée de 8 praticiens et cinq internes en médecine générale.

Les équipes médicales de jour et de nuit sont composées d'un médecin senior et d'un interne en médecine.

-En ville il s'agissait du cabinet du docteur Bouquet, généraliste, médecin du sport et docteur en biologie moléculaire, situé dans la maison médicale de Villepinte.

La maison médicale de G. Announ est située dans le parc de la Noue, 93420 Villepinte.

Dans le Centre médical il y a 6 médecins dont 2 radiologues, 3 médecins généralistes et le Dr Bouquet.

#### **2.4.Population étudiée**

Pendant la période considérée tout enfant de plus de trois mois consultant aux urgences pédiatriques du CHIV ou dans le cabinet du docteur Bouquet et ayant présenté de la fièvre, soit au domicile soit lors de la consultation, a été inclus dans l'étude.

Le thermomètre utilisé en consultation était un thermomètre tympanique et est considérée comme fièvre une température supérieure à 38° C.

En cas de fièvre prise au domicile, la température considérée était celle prise en consultation sauf en cas de prise récente d'antipyrétique, circonstance où la température considérée était celle prise par les parents .

#### **2.5.Méthodologie statistique**

Les tests statistiques ont été réalisés grâce au site de biostatistiques en ligne "biostatgv" , le test de chi-2 a été utilisé pour la population d' enfants consultant aux urgences hospitalières

(effectif global : 1151).

Le test exact de Fischer a été utilisé pour la population d'enfants consultant en cabinet de médecine générale (effectif global : 21).

## **2.6.Données recueillies**

Les données collectées ont été regroupées à l'aide d'une fiche de synthèse qui est jointe en annexe. (Annexe 1).

Cette fiche regroupe :

- la date de la consultation ;
- l'âge de l'enfant ;
- l'heure de la dernière prise d'antipyrétiques ;
- nombre de heures de fièvre ;
- la prise d'antibiotiques ;
- la symptomatologie clinique accompagnant la fièvre ;
- la température au domicile et en consultation ;
- le nombre d'heures depuis lequel la fièvre est apparue ;
- le diagnostic retenu à la fin de la consultation ;
- la prescription éventuelle d'antibiotiques et d'examen complémentaires avant la réalisation de la micro CRP ;
- la valeur de la micro CRP ;
- la prescription éventuelle d'antibiotiques et d'examen complémentaires après avoir eu la valeur de la micro CRP.

## **2.7.Description du produit :**

### *▪Application*

Afinition CRP est un test diagnostic in vitro permettant de déterminer la quantité de CRP dans le sang total, sérum et plasma humain. Le dosage de la CRP est utile pour détecter et évaluer les infections, les lésions tissulaires, les troubles inflammatoires et les éventuelles maladies associées.

### *▪Principe du test*

Afinition CRP est un dosage immunochimique sur phase solide. La cassette de dosage Afinition CRP contient tous les réactifs nécessaires pour déterminer la concentration de CRP dans un échantillon de sang total, sérum ou plasma humain. L'échantillon est prélevé à l'aide d'un dispositif d'échantillonnage intégré et la cassette de dosage est placée dans l'appareil Afinition AS100. L'échantillon est ensuite automatiquement dilué avec un réactif qui lyse également les cellules du sang. Le mélange d'échantillon est filtré à travers une membrane sur laquelle sont fixés des anticorps anti-CRP, concentrant l'intégralité de la CRP de l'échantillon sur cette membrane. Une solution contenant des anticorps anti-CRP, marqués avec des particules d'or ultra fines, est ensuite filtrée à travers la membrane. Les anticorps marqués à l'or se lient à la CRP immobilisée sur la membrane, qui devient rouge-marron. L'excès d'or conjugué or-anticorps est limité à l'aide d'une solution de rinçage. L'appareil Afinition AS100 mesure l'intensité de la coloration de la membrane, qui est proportionnelle à la quantité de CRP présente dans l'échantillon. La concentration de CRP est affichée sur l'écran de l'appareil. [6,7, 8, 9, 10, 11, 12]

▪*Contenu du kit :*

-Des cassettes de dosage, emballées dans des pochettes individuelles en aluminium avec un sachet dessiccation ;

-Une notice d'utilisation.

▪*Matériel nécessaire mais non fourni avec le kit :*

-L' appareil Afinition AS 100 ;

-Contrôle Afinition CRP ;

-Equipement standard pour prélèvements sanguins.

▪*Description de la cassette de dosage :*

Les composants essentiels de la cassette de dosage sont le dispositif d'échantillonnage et les puits de réaction. La cassette de dosage est munie d'une poignée, d'une étiquette code barre fournissant des informations spécifiques au lot , ainsi que d'un espace d'identification de l'échantillon.(Voir annexe 2) .

▪*Description du prélèvement :*

Le prélèvement sanguin se fait sur sang capillaire. Il faut vérifier que le doigt soit propre, chaud et sec. On utilise une lancette appropriée pour piquer le doigt et on laisse une goutte de sang se former avant de prélever l'échantillon.

Le remplissage du capillaire est décrit dans l' annexe 3.

La lecture de la bandelette se fait avec l'appareil Afinition, ceci permet de éviter tout biais operateur dépendant.



La valeur CRP mesurée est corrigée automatiquement en fonction du niveau de l' Hématocrite de l'échantillon (limité à l'intervalle 20-60%) et le résultat s'affiche comme la concentration plasma-CRP. Un résultat CRP obtenu à partir du dosage d'un échantillon de sang total peut par conséquent être comparé directement à la concentration de CRP mesurée dans la fraction sérum ou plasma de ce même échantillon. Si la valeur de l'Ht est en dehors de l'intervalle 20-60%, aucun dosage de résultat de CRP ne sera fourni et un code d'information serait affiché. Dans un cas pareil, il est recommandé d'utiliser le sérum ou le plasma pour le dosage de la CRP.

La bandelette est acheminée à l'appareil dans un délai de moins d' une minute, la cassette de dosage est utilisée dans les 10 minutes après ouverture de la pochette en aluminium et le résultat est connu dans la minute.

## **2.8. Critères d'inclusion**

L'ensemble du personnel médical et paramédical a été sensibilisé à l'étude.

Pour l'utilisation de la machine et la réalisation du test, le laboratoire a formé le docteur Bouquet en ville et les infirmières à l'hôpital et ces dernières à leur tour ont formé les médecins, les internes et les élèves infirmières

Les prélèvements et la lecture étaient fait par les infirmières à l'hôpital et par le docteur Bouquet en ville.

Pour tout enfant fébrile âgé de plus de trois mois se présentant soit aux urgences de l'hôpital de Villeneuve Saint Georges soit au cabinet du docteur Bouquet pendant la période de l'étude la réalisation de la micro-CRP était systématique ainsi que le remplissage du questionnaire associé .

### **2.9. Critères d'exclusion**

Les enfants présentant une crise convulsive hyperthermique ont été exclus de l'étude car pour ces enfants un bilan sanguin aurait été demandé d'office.

Les méningites n'étaient pas exclues de l'étude , mais on n'en a eu aucun cas.

Les nourrissons âgés de moins de trois mois étaient exclus de l'étude.

### **2.10. Critère de jugement**

Le critère principal de jugement est l'évaluation de la modification du taux d'examens complémentaires et de prescriptions d'antibiotiques avant et après le résultat de la microCRP .

## **III. RESULTATS**

### **RESULTATS DANS LE CENTRE HOSPITALIER**

#### **3.1. Caractéristiques de la population**

Durant la période de l'étude, allant du 1<sup>er</sup> octobre au 31 decembre2011, 5346 enfants ont consulté aux urgences pédiatriques du Centre Hospitalier Intercommunal de Villeneuve Saint Georges .

Parmi ceux-ci, 1152enfants(21,54% ) présentaient les critères d'inclusion à l'étude.

En effet 1211 enfants ont consulté pour fièvre, mais ont été exclus de l'étude 54 nouveau nés d'âge inférieur ou égal à 3 mois et 5 enfants consultant pour crise convulsive hyperthermique car pour ces derniers un bilan sanguin devait être réalisé d'office.

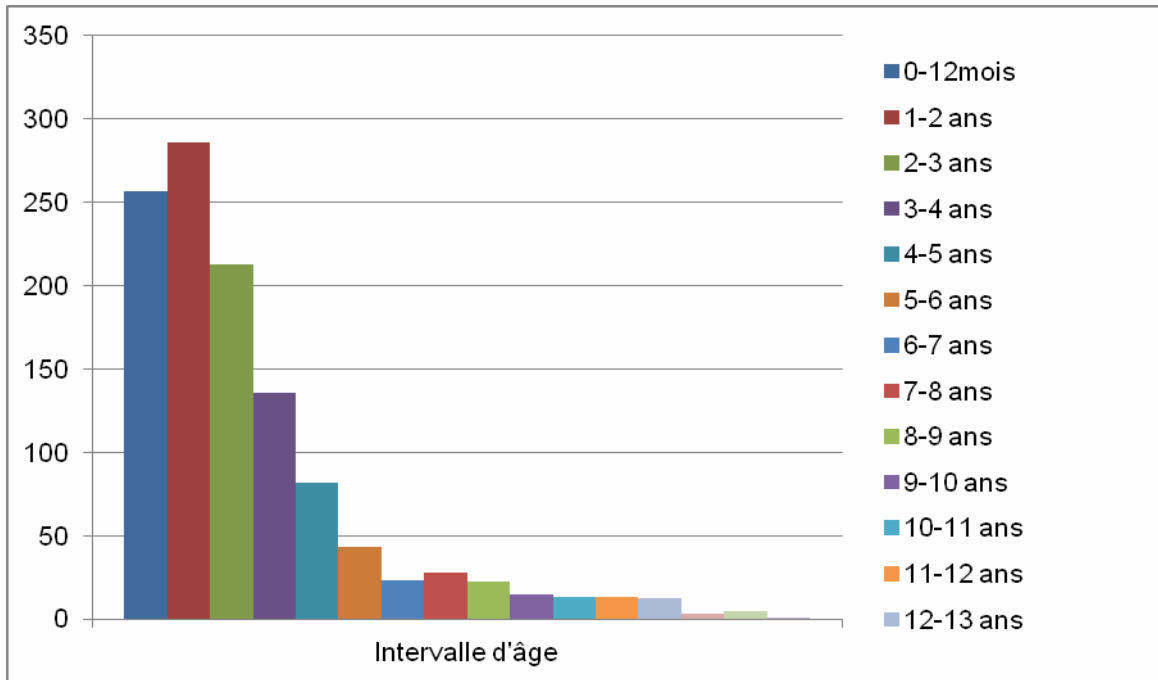
Ces 1152enfants se répartissaient comme suit :

-589 filles d'un âge moyen de 2 ans+/- 6 mois

- 563 garçons d'un âge moyen de 2 ans +/- 5 mois

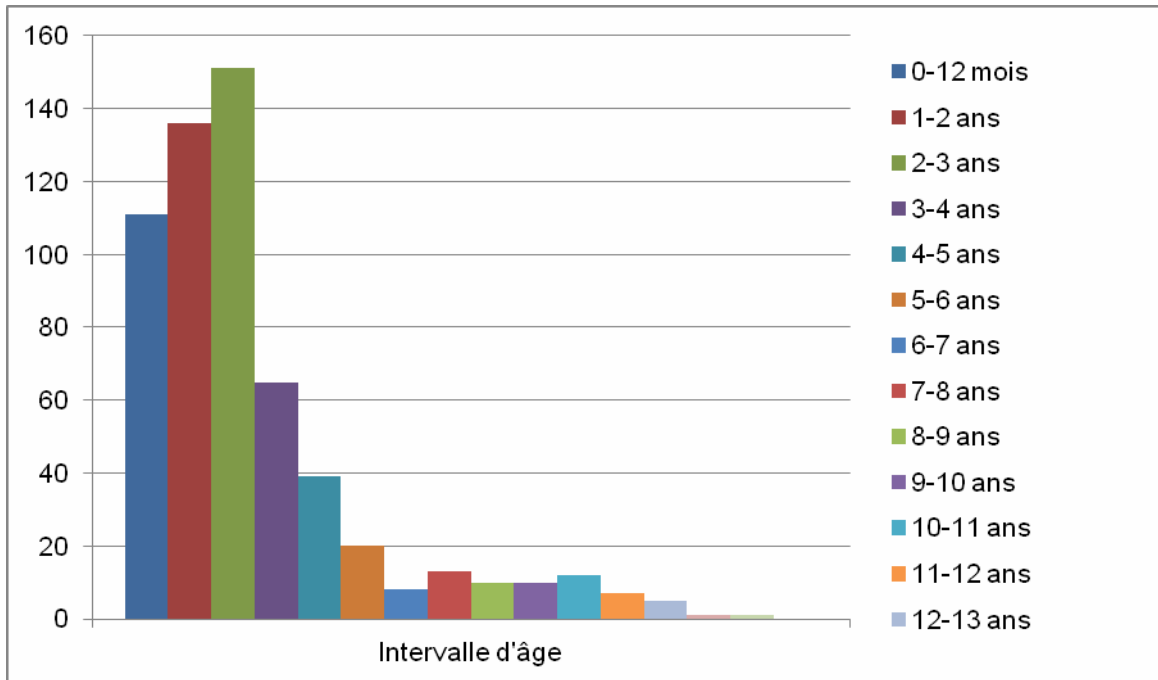
### 3.1.1. Nombre d'enfants par catégorie d'âge

Figure 1 : nombre d'enfants par catégorie d'âge (tout sexe confondu) (n=1152)



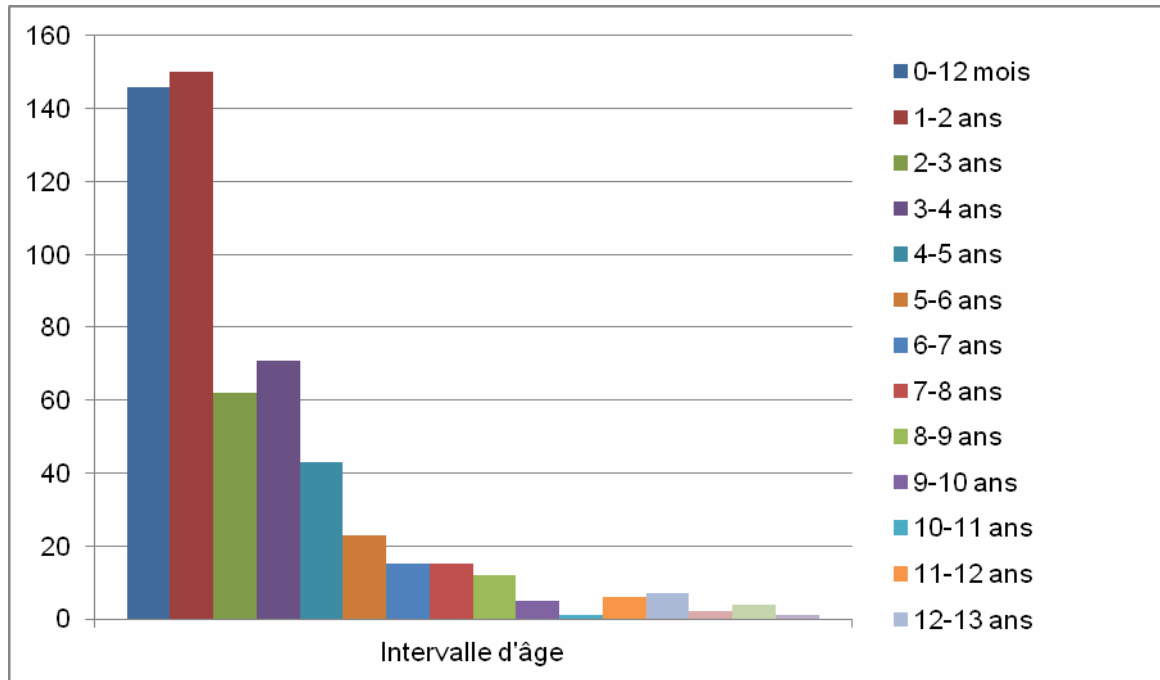
### 3.1.2. Nombre d'enfants de sexe féminin par catégorie d'âge

Figure 2 : nombre d'enfants de sexe féminin par catégorie d'âge (n=589)



### 3.1.3. Nombre d'enfants de sexe masculin par catégorie d'âge

Figure 3 : nombre d'enfants de sexe masculin par catégorie d'âge (n= 563)

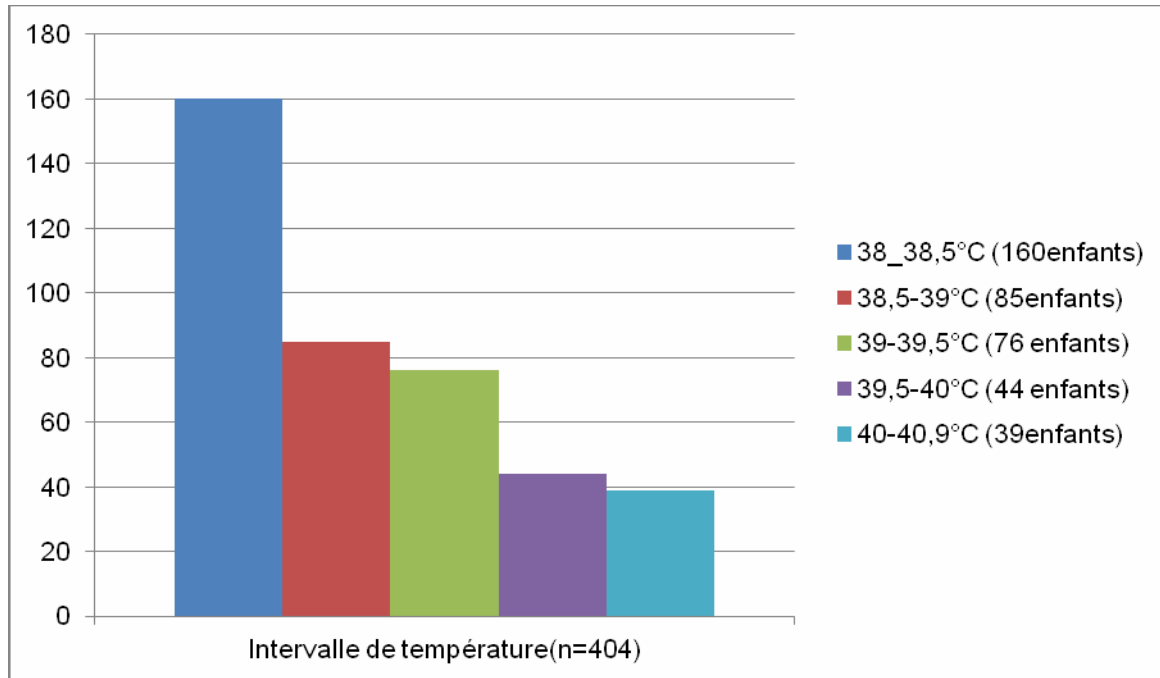


### 3.1.4. Répartition de la température aux urgences

748 (65%) enfants avaient une température supérieure à 38°C mesurée au domicile soit une impression fébrile décrite par les parents mais l'hyperthermie n'a pas été objectivée aux urgences.

404 enfants avaient une fièvre objectivement mise en évidence lors de la consultation aux urgences, dont la répartition de valeurs trouvées est montrée dans le tableau ci-dessous.

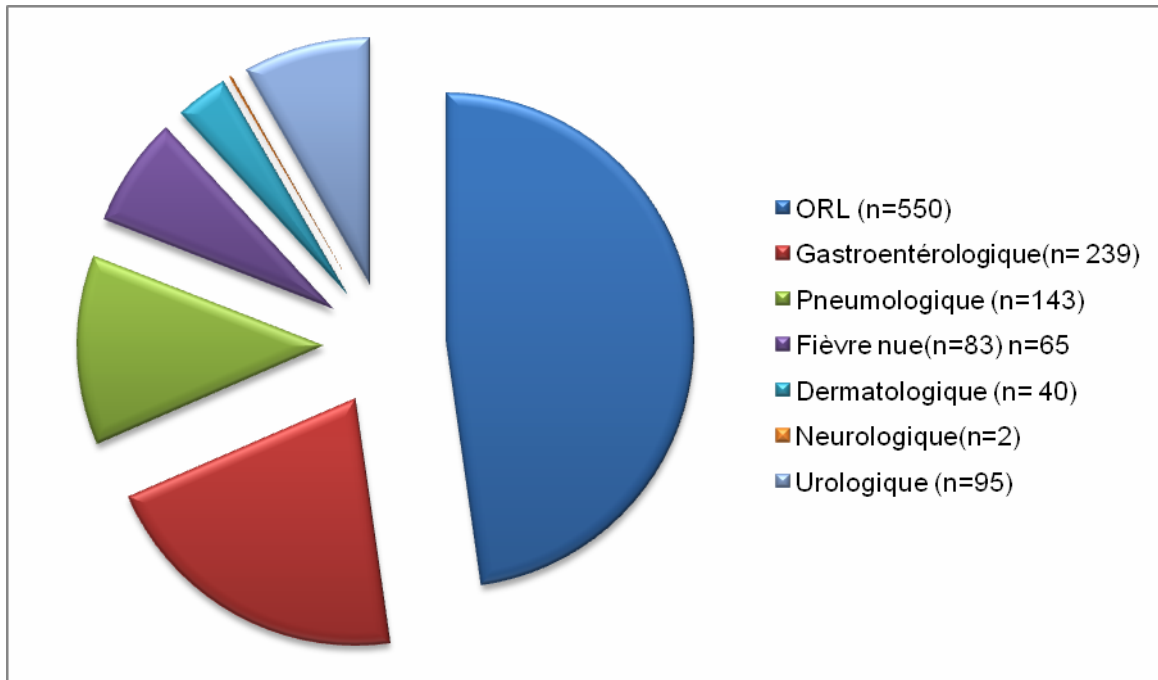
Figure 4: répartition de la température aux urgences (n=404)



402 enfants (60%) ont présenté une fièvre inférieure ou égale à 39°C.

### 3.1.5. Symptomatologie clinique accompagnant le tableau fébrile

Figure 5: symptomatologie clinique accompagnant le tableau fébrile (n=1152)



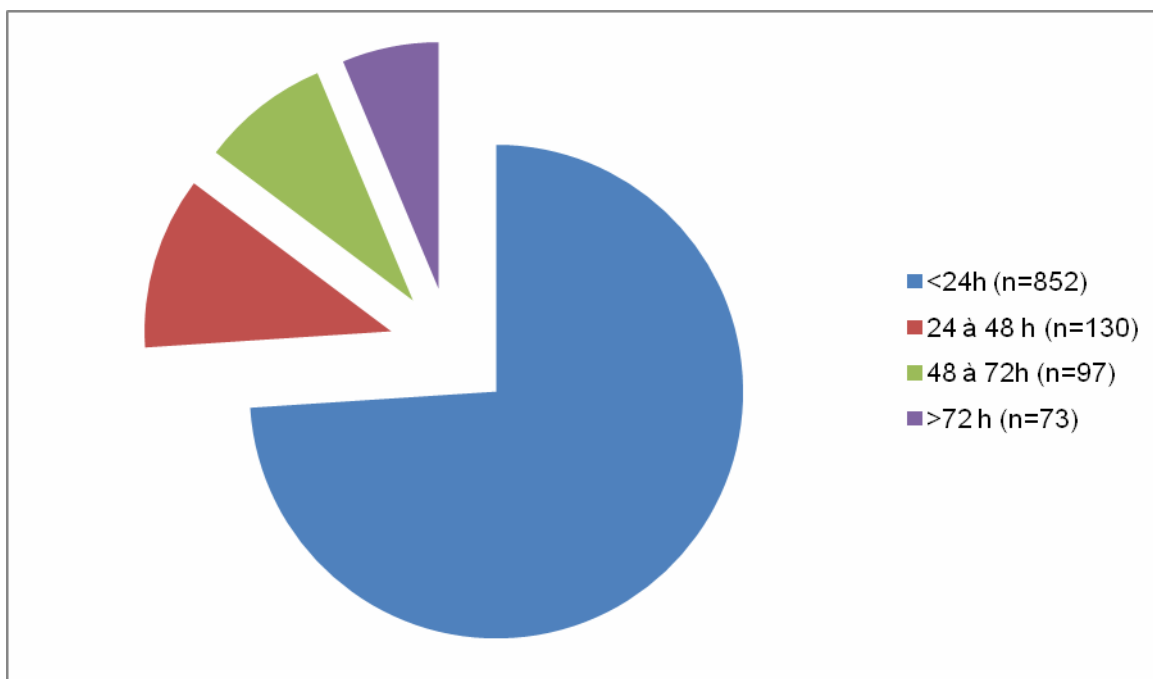
La symptomatologie ORL et gastro-entérologique regroupaient 68% (n=789) des signes cliniques associés à la fièvre.



### 3.1.6. durée d'évolution de la fièvre au moment de la consultation

La fièvre était d'évolution le plus souvent très récente.

Figure 6 : durée d'évolution de la fièvre au moment de la consultation (n=1152)

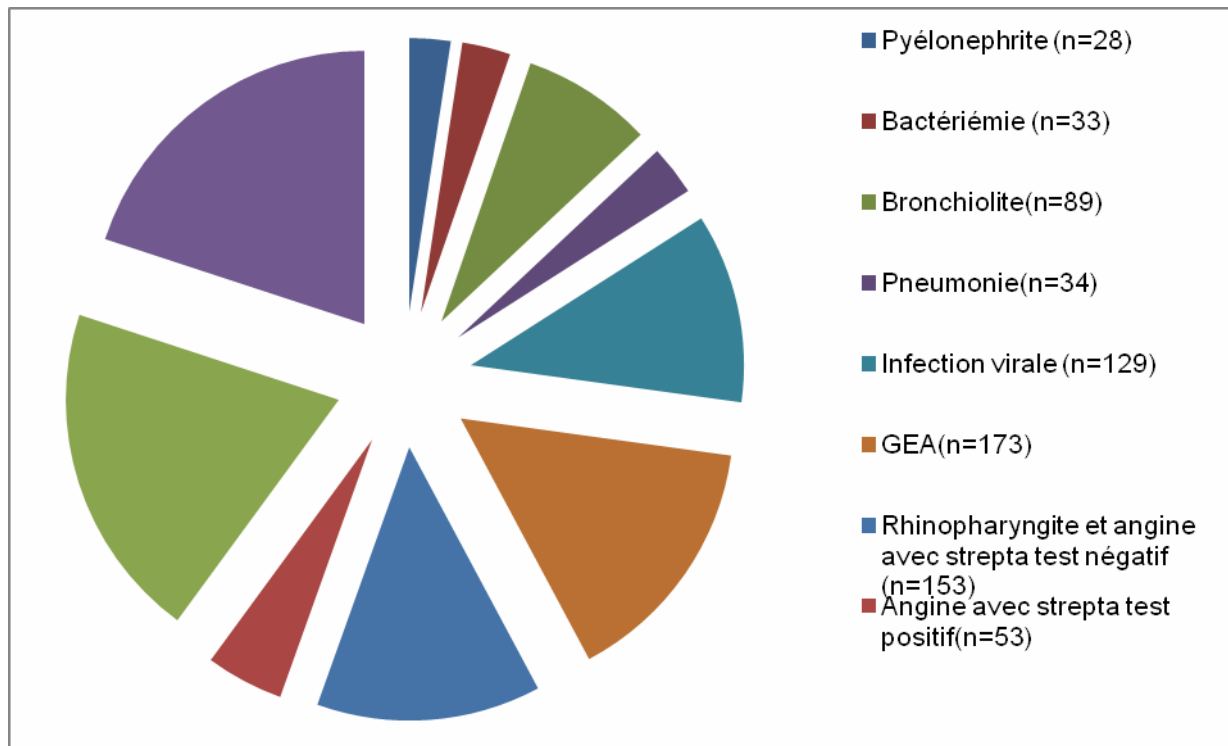


Sur les 1152 enfants, 164 (14,3%) avaient consulté soit dans un cabinet de ville, soit aux urgences, dans les 48 heures précédentes et 41 (3,5%) d'entre eux avaient reçu une prescription d'antibiotiques à l'issue de cette consultation.

### 3.2. Caractéristiques des diagnostics

#### 3.2.1. Diagnostics cliniques en fin de consultation

Figure7 : Diagnostics cliniques en fin de consultation (n= 1152)



L'otite moyenne aigue (OMA) , la gastro-énerite aigue (GEA) et la rhinopharyngite et l'angine à strepta test négatif représentaient 556 nourrissons, soit 48,26% de l'échantillon examiné.

Si plusieurs diagnostics étaient évoqués, le plus probable a été retenu.

En cas de critères cliniques de gravité (cités dans l'introduction) faisant suspecter une bactériémie ou une infection grave un bilan sanguin , une BU et une radio thorax ont été demandés d'emblée.

En cas de douleurs lombaires, de critères cliniques de gravité ou en cas d'interrogatoire évocateur d'une infection urinaire, une BU et un bilan sanguin étaient demandés d'emblée.

En cas d'une clinique évoquant une pneumonie, une radio de thorax et un bilan sanguin étaient demandés d'emblée.

Donc pour les 28 enfants présentant une pyélonéphrite, les 33 enfants avec une bactériémie et les 34 enfants présentant une pneumonie, des examens complémentaires ont été demandés d'emblée.

Donc pour 95 enfants (8,2%) on a demandé en première intention des examens complémentaires (la BU retenue comme un examen complémentaire).

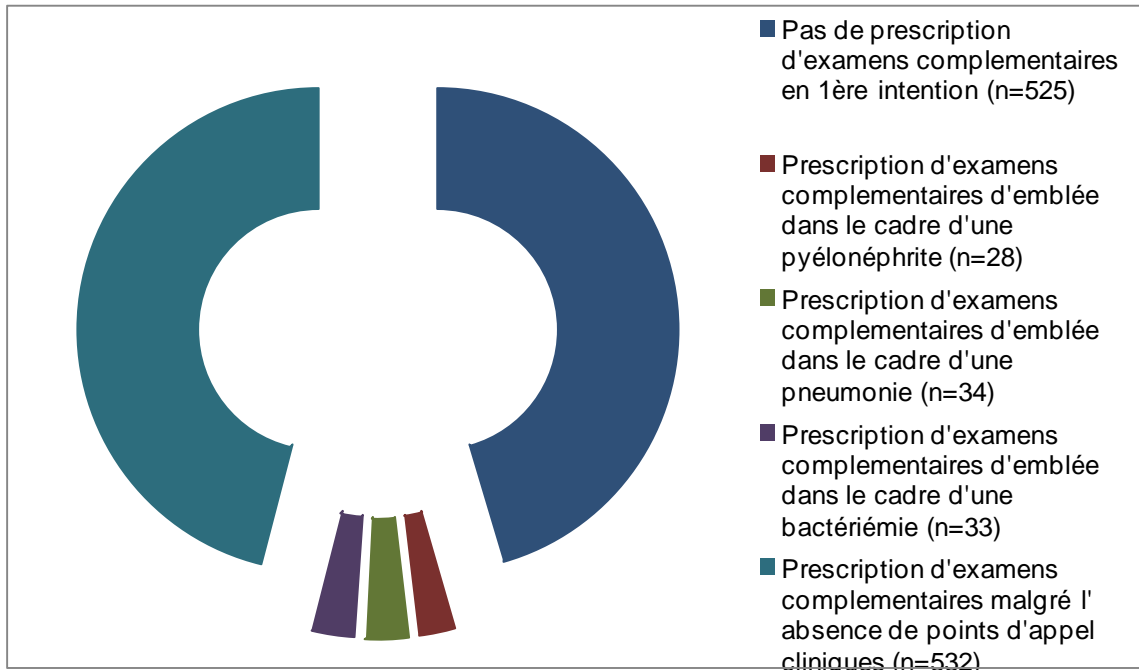
Des 1057 enfants restant, 151 parmi eux ont bénéficié d'une BU ; 133 d'une BU et d'un bilan sanguin ; 91 d'une radio de thorax et d'un bilan sanguin ; 157 d'une BU et d'une radio de thorax.

En total de ces 1057 enfants, 532 ont reçu des examens complémentaires à la recherche d'une étiologie à la fièvre.

Récapitulatif illustré dans la figure 8

### 3.2.2 . Demande d'emblée d'examens complémentaires

Figure 8 : Demande d'emblée d'examens complémentaires



### 3.2.3. Prescription d'emblée d'antibiotiques

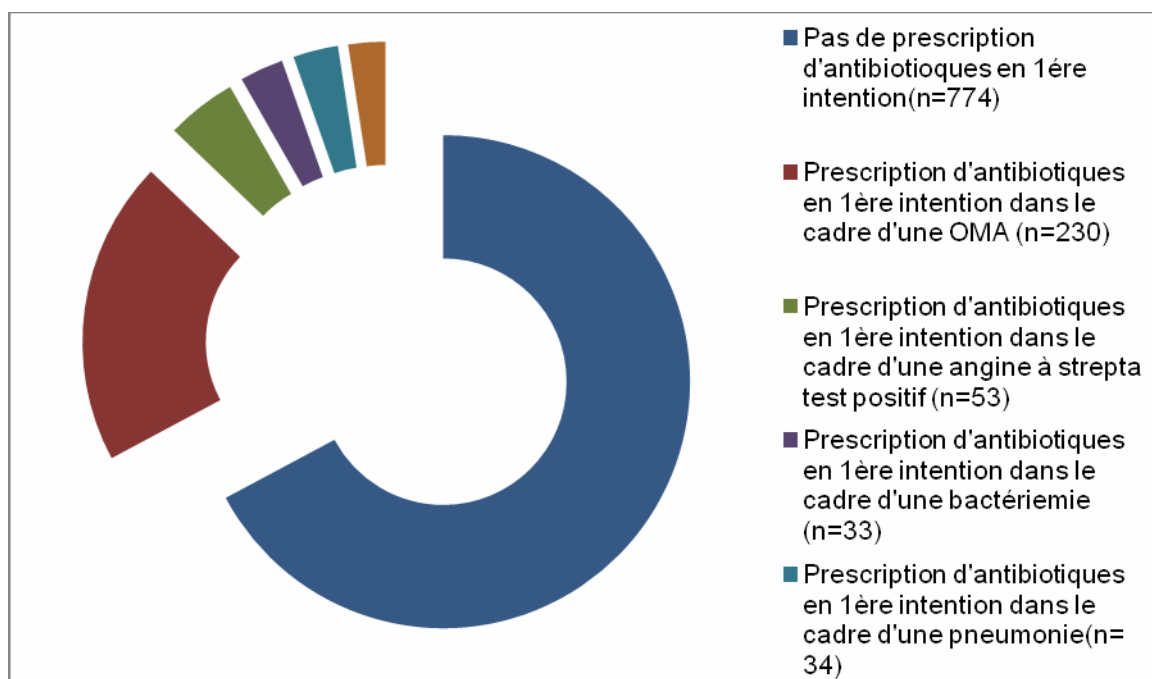
Des antibiotiques ont été prescrits d'emblée pour les 230 enfants présentant une OMA, les 53 enfants avec une angine à strepta test positif , les 33 enfants avec une bactériémie , les 34 enfants avec une pneumonie et les 28 enfants avec une pyélonéphrite.

En cas de pyélonéphrite et bactériémie , les antibiotiques étaient administrés après les prélèvements périphériques(notamment hémocultures).

Au total des antibiotiques ont été prescrits d'embélé pour 378 (32,8%)enfants.

Récapitulatif illustré dans la figure 9

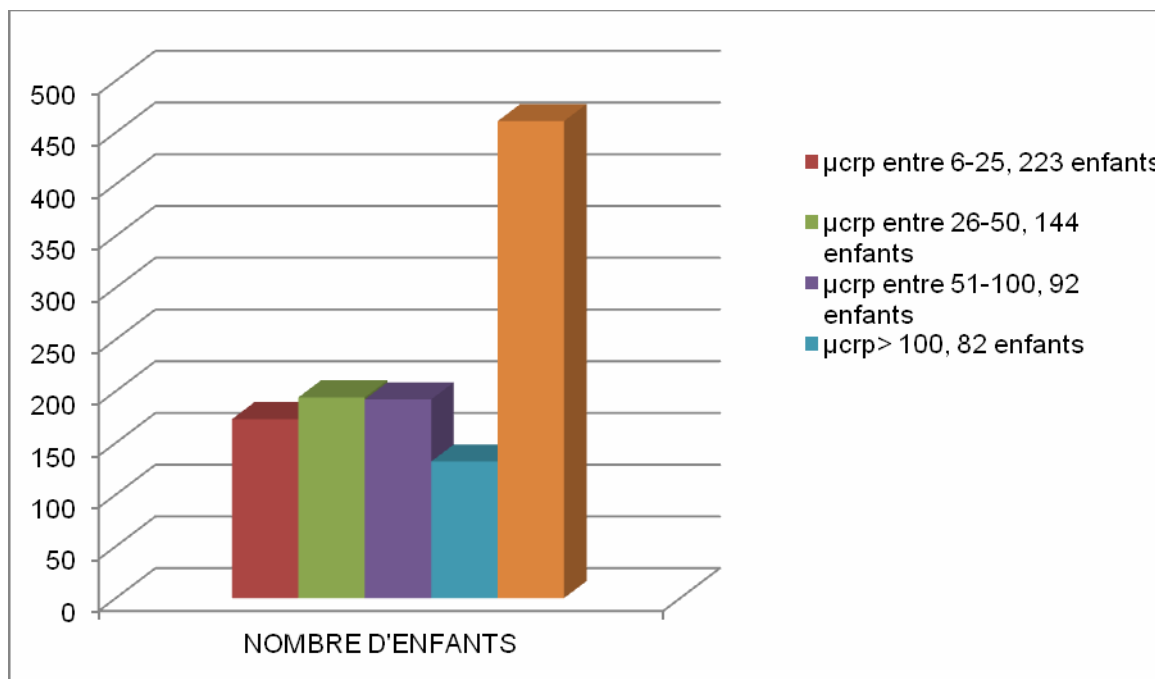
Figure 9 : Prescription d'emblée d'antibiotiques



Le protocole de l'étude prévoyait que la  $\mu$ CRP soit systématique pour tous les enfants consultant pour fièvre. Néanmoins on demandait au médecin si il l'aurait demandé si cela n'aurait pas prévu par le protocole. En cas de pyélonéphrite, bactériémie, bronchiolite, GEA, rhinopharyngite, OMA et angine cet examen n'était pas demandé en première intention par le médecin.

Sur les 1152 enfants inclus dans l'étude, la  $\mu$ CRP a été réalisé pour 1151 enfants . Il y a eu un cas de refus de la part des parents qui se sont opposés à la réalisation de la  $\mu$ CRP .

### 3.3. Valeurs de la $\mu$ CRP



778 enfants (67,53%) ont une  $\mu$ CRP <50, pour 159 d'entre eux le médecin n'avait pas trouvé d'étiologie à la fièvre.

Pour ces 778 enfants aucun examen complémentaire supplémentaire n'a été prescrit après le résultat de la  $\mu$ CRP .

Parmi 589 de ces enfants, la fièvre évoluait depuis moins de 24heures et 189 enfants étaient fébriles depuis plus de 24heures.

374 enfants (32,46%) ont une  $\mu$ CRP > 50, pour 95 de ceux-ci le médecin avait trouvé une étiologie probable à la fièvre et un bilan complémentaire avait été déjà prescrit.

Pour ces 374 enfants un bilan complémentaire a été prescrit.

Parmi 263 de ces enfants, la fièvre évoluait depuis moins que 24heures et 111 enfants étaient fébriles depuis plus que 24heures.

En total, avant la réalisation de la  $\mu$ CRP ,des examens complémentaires avaient été demandés pour 627 enfants (54,42%).

Après la réalisation de la  $\mu$ CRP, on a demandé des examens complémentaires pour 374 enfants (32,46%).

La prescription d'examens complémentaires est réduite de 21 ,96%.

La différence entre les examens prescrits avant et après la microCRP est significative ( $p<0,05$ )

Avant la réalisation de la  $\mu$ CRP, pour 316 enfants (27,43%) on avait prescrit des antibiotiques.

Après la réalisation de la  $\mu$ CRP, les antibiotiques ont été prescrits chez 337 enfants (29,25%).Les 21 enfants supplémentaires( 1,82%) ,qui ont été traités par antibiotiques , avaient une  $\mu$ CRP supérieure à 50.

La prescription d'antibiotiques est donc augmentée de 1,82% .

La différence entre les antibiotiques prescrits avant et avant après la microCRP n'est pas significative pour la population des enfants consultant aux urgences.

## RESULTATS DANS LE CABINET DE VILLE

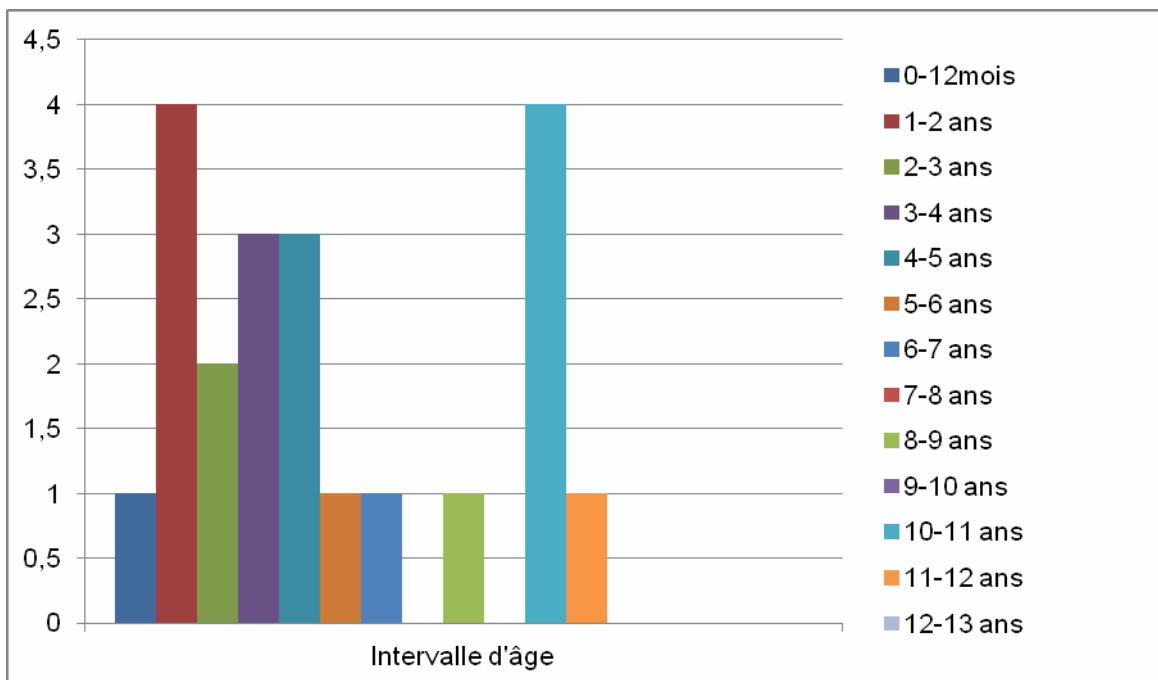
### 3.4.Caractéristiques de la population

Durant la période de l'étude, allant du 1<sup>er</sup> octobre au 31 decembre2011, 21 enfants ont consulté Cabinet du docteur Bouquet à la Maison Médicale de Villepinte.

Ces 21 enfants présentaient les critères d'inclusion à l'étude.

#### 3.4.1. Nombre d'enfants par catégorie d'âge

Figure 1 : nombre d'enfants par catégorie d'âge (tout sexe confondu) (n=21)



Dans cette population il n'y avait pas d'enfants d'âge compris entre 7 et 8 ans et entre 9 et 10 ans , ni d'âge supérieur à 12 ans.

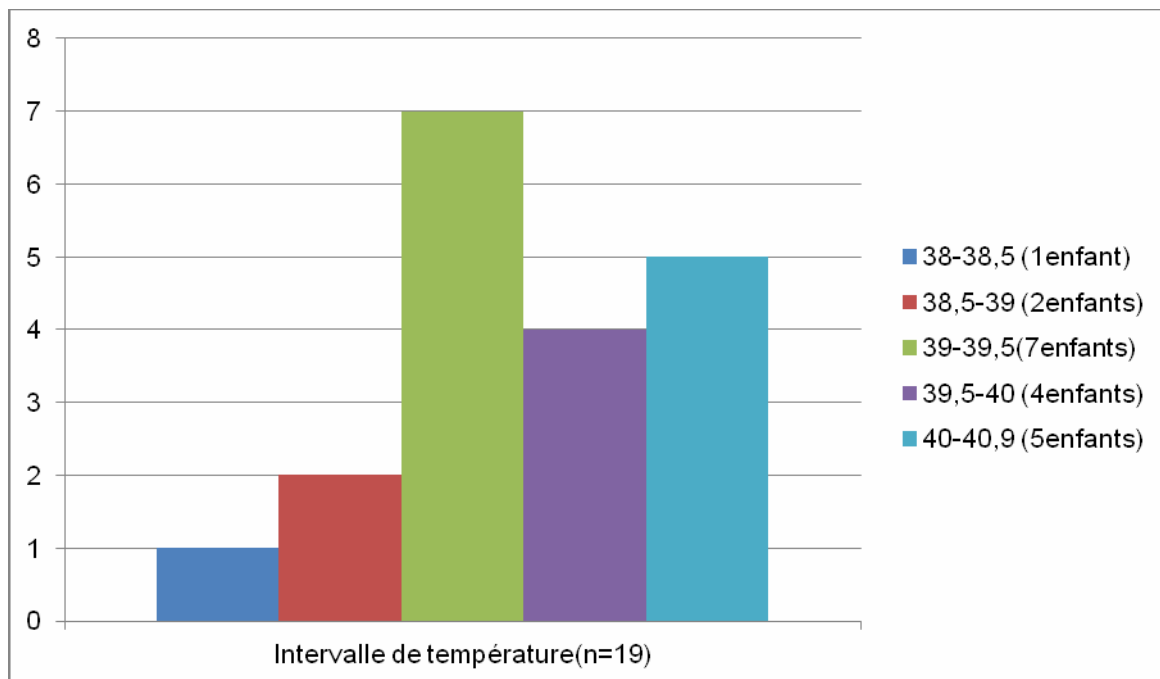


### 3.4.2. Répartition de la température aux urgences

2 (9,52%) enfants avaient une température supérieure à 38°C mesurée au domicile soit une impression fébrile décrite par les parents mais l'hyperthermie n'a pas été objectivée aux urgences lors de la consultation .

19 (94,48%) enfants ont une fièvre objectivement mise en évidence lors de la consultation aux urgences, dont la répartition des valeurs trouvées est montré dans le tableau ci-dessous.

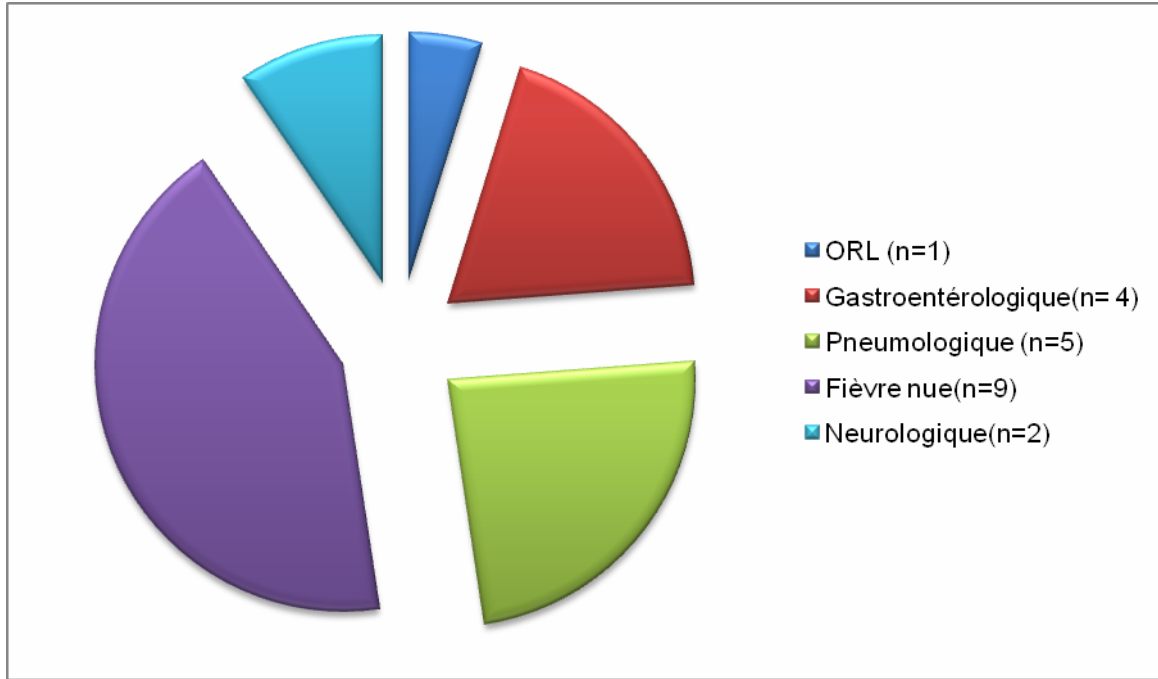
Figure 2: répartition de la température aux urgences (n=19)



16 (76.19%) enfants ont présenté une fièvre inférieure ou égale à 39°C.

### 3.4.3. Symptomatologie clinique accompagnant le tableau fébrile

Figure 3: symptomatologie clinique accompagnant le tableau fébrile (n=21)

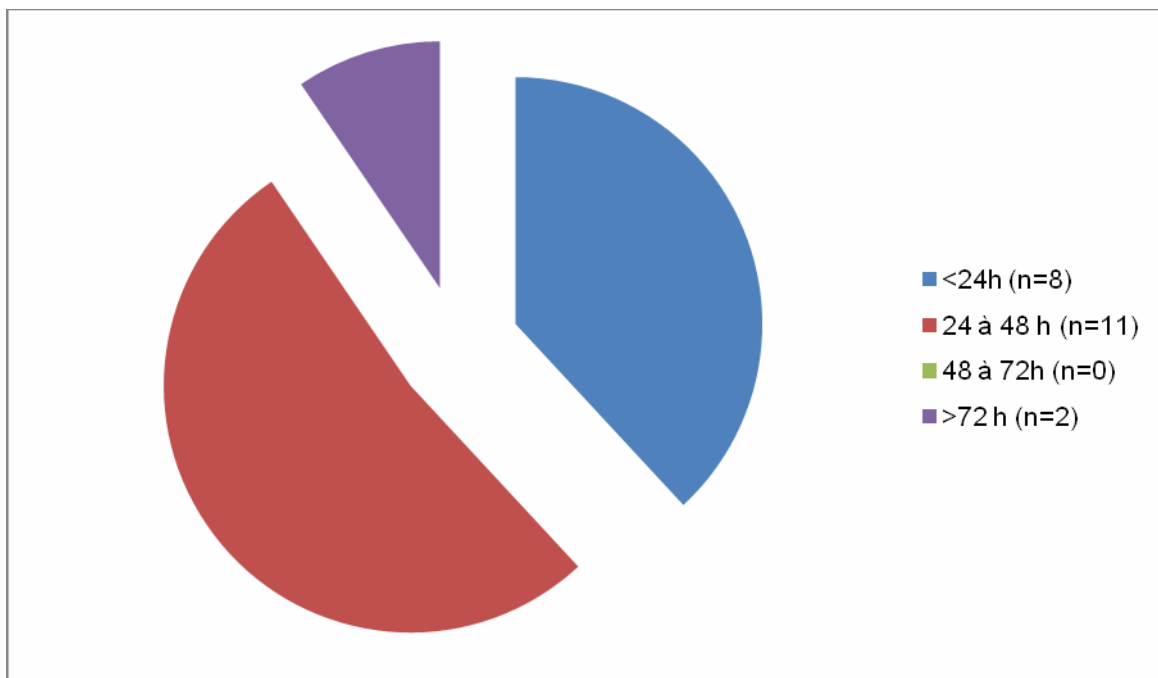


La fièvre est nue chez 9 enfants (42.85%) , sinon les symptômes prédominantes sont les pneumologiques ( 5 enfants ,23.80%) et les gastroenterologiques (4 enfants ,19.04%).

#### 3.4.4. Durée d'évolution de la fièvre au moment de la consultation

Figure 4: durée d'évolution de la fièvre au moment de la consultation (n=21)

La fièvre est d'évolution le plus souvent très récente

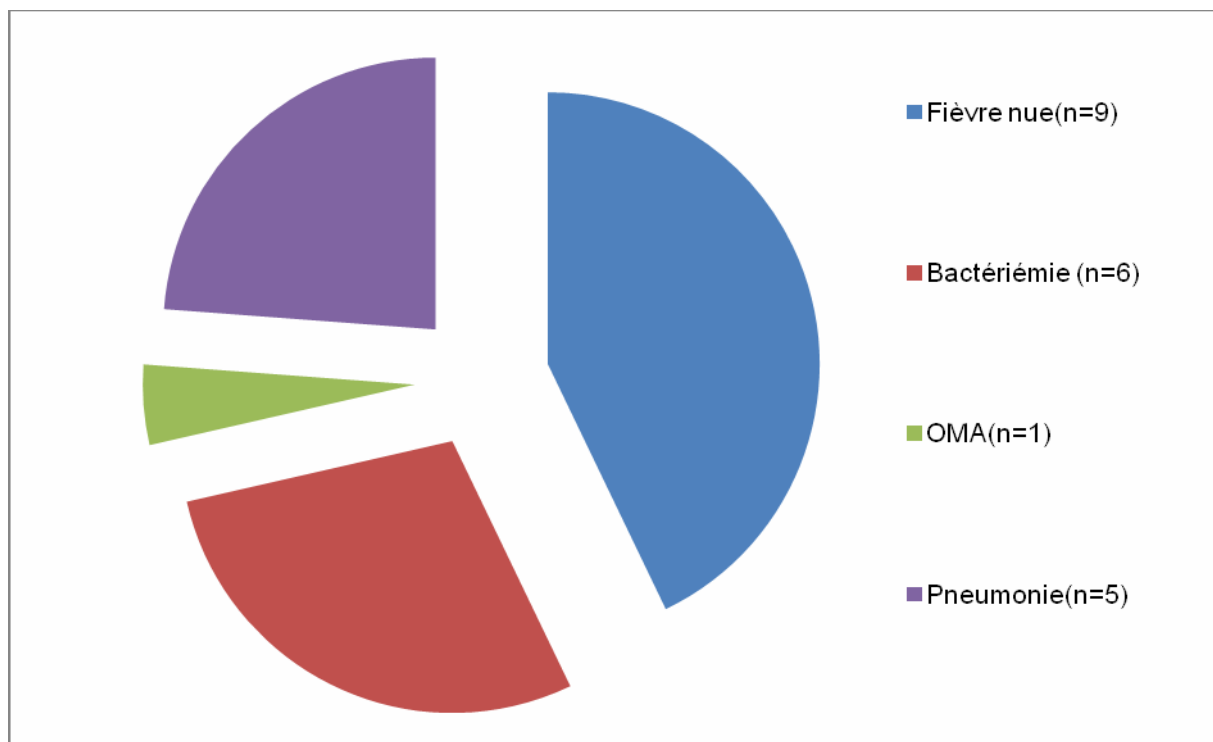


Sur les 21 enfants, aucun n'avait consulté ni dans un autre cabinet de ville ni aux urgences avant de se présenter au cabinet du docteur Bouquet et aucun n'avait pris des antibiotiques avant de consulter.

### 3.5. Caractéristiques des diagnostics

#### 3.5.1. Diagnostics cliniques en fin de consultation

Figure5 : Diagnostics cliniques en fin de consultation (n= 21)



La fièvre était nue dans la majorité des cas 68% (n=14.85).

En cas de plusieurs diagnostics évoqués, celui plus probable était retenu .

### 3.5.2.Demande d'emblée d'examens complémentaires

En cas de critères cliniques de gravité (cités dans l'introduction) faisant suspecter une bactériémie ou quand même une infection grave un bilan sanguin , une BU et une radio thorax ont été demandés d'emblée.

En cas d'une clinique évoquant une pneumonie, une radio de thorax et un bilan sanguin étaient demandés d'emblée.

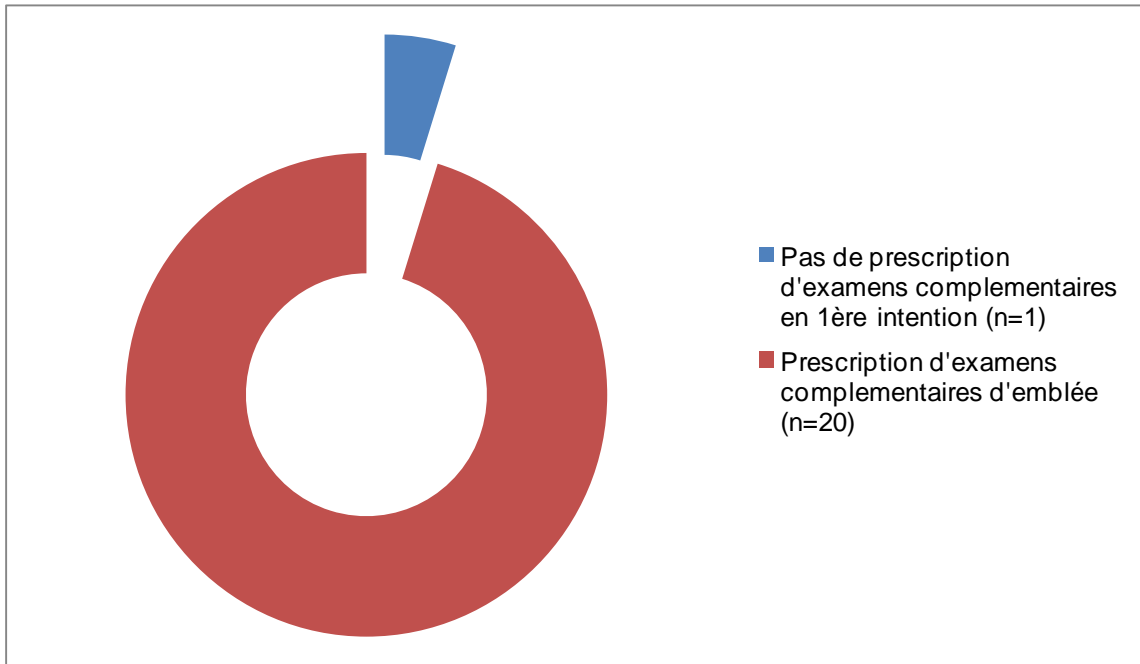
Pour 8 (38 ,09%) enfants le médecin a demandé un bilan sanguin, une radio du thorax et un ECBU. Pour 5 (23 ,80%) enfants le médecin a demandé un bilan sanguin, une radio du thorax. Pour un (4 ,76%) enfant le médecin a demandé un bilan sanguin. Pour 3 (14 ,28%) enfants le médecin a demandé une radio du thorax. Pour 2(9 ,52%) enfants le médecin a demandé une radio du thorax et un ECBU. Pour 2 (9 ,52%) enfants le médecin a demandé un bilan sanguin, un ECBU et un ASP .

Donc pour 20 enfants (95,23%) on a demandé en première intention des examens complémentaires.

Il n'y a que chez un enfant que des examens complémentaires n'ont pas été réalisés en première intention.

Le récapitulatif est représenté dans le graphique ci-dessous :

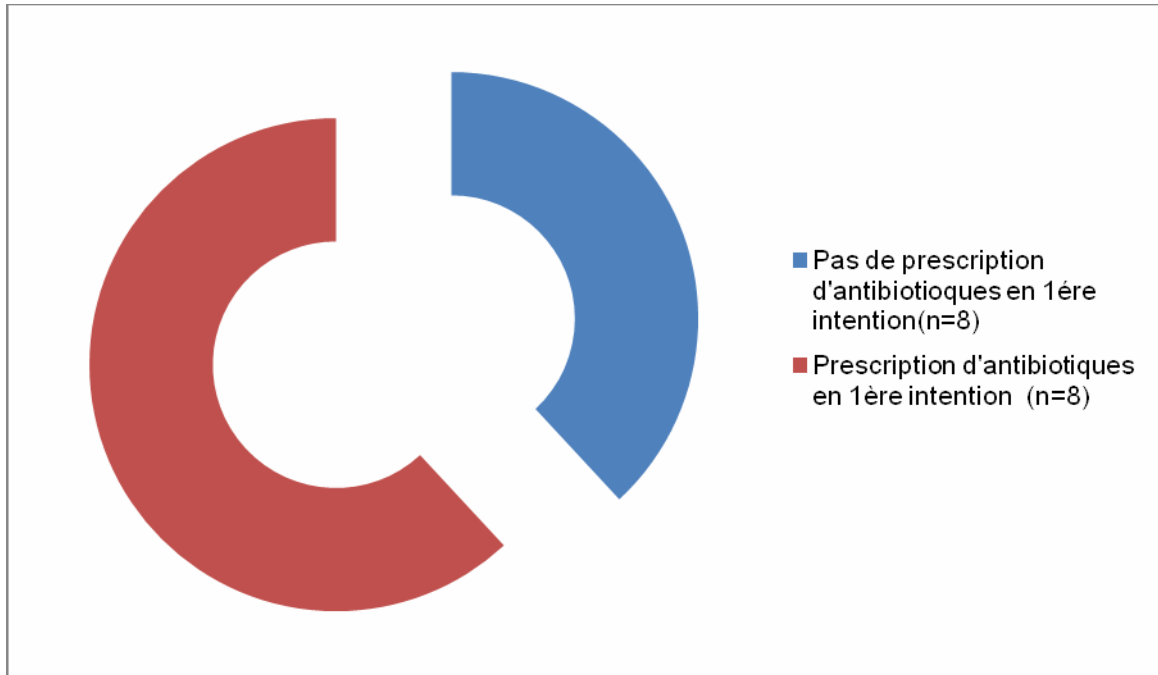
Figure 6 : Demande d'emblée d'examens complémentaires



### 3.5.3.Prescription d'emblée d'antibiotiques

Des antibiotiques ont été prescrits d'emblée pour l'enfant présentant une OMA, les 5 enfants avec une pneumonie, les 6 enfants avec une bactériémie et un enfant qui présentait une fièvre de cause non identifiée. On a prescrit d'emblée des antibiotiques pour 13 (61,90%) enfants.

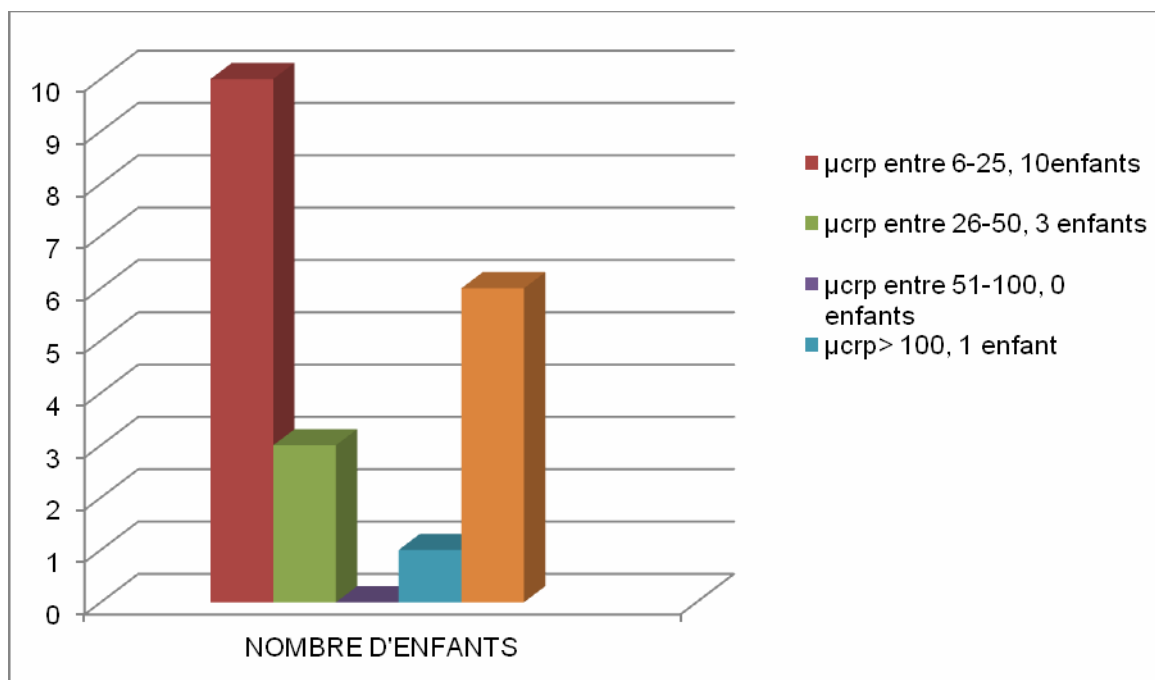
Figure 7 : Prescription d'emblée d'antibiotiques



La  $\mu$ CRP a été demandée par le médecin dans tous les cas.

Sur les 21 enfants inclus dans l'étude, la  $\mu$ CRP a été réalisé pour tous les 21 . Il y a eu aucun refus .

### 3.6. Valeurs de la $\mu$ CRP



13 enfants (61,90%) ont une  $\mu$ CRP <50, pour 9 de ceux le médecin n'avait pas trouvé une étiologie à la fièvre.

Pour ces 13 enfants aucun examen complémentaire supplémentaire a été prescrit .

Pour 5 de ces enfants, la fièvre évoluait depuis moins que 24heures et 2 enfants étaient fébriles depuis plus que 24heures.

8 enfants (38,1%) ont une  $\mu$ CRP > 50, pour 6 de ceux-ci le médecin avait trouvé une étiologie probable à la fièvre et un bilan complémentaire avait été déjà prescrit.

Pour 3 de ces enfants, la fièvre évoluait depuis moins de 24heures et 11enfants étaient fébriles depuis plus de 24 heures.



En total, après la réalisation de la  $\mu$ CRP des examens complémentaires ont été demandés pour 8 enfants (38,1%) .

Avant la réalisation de la  $\mu$ CRP ,des examens complémentaires étaient demandés pour 20 enfants (95,23%).

En cas de  $\mu$ CRP<50 les examens complémentaires prévus n'ont plus été demandé par le médecin.

La prescription d'examens complémentaires est donc réduite de 57,13% .

La différence entre les examens prescrits avant et après la microCRP est significative ( $p<0,05$ ).

Avant la réalisation de la  $\mu$ CRP, pour 13 enfants (61,90 %) on avait prescrit des antibiotiques.

Après la réalisation de la  $\mu$ CRP, les antibiotiques ont été prescrits chez 4 enfants (19,04%).Les 9 enfants (42,85%) ,qui finalement n'ont pas été traités par antibiotiques , avaient une  $\mu$ CRP inférieure à 5.

La prescription d'antibiotiques est donc réduite de 42,86% .

La différence entre les antibiotiques prescrits avant et avant après la microCRP est significative pour la population des enfants consultant en ville ( $p=0,01$ ) .

## **IV. DISCUSSION**

### **4.1. Population étudiée et diagnostics cliniques**

4.1.1 Population étudiée : la population de Villeneuve Saint Georges a un niveau socio-économique bas , donc l'impossibilité d'avancer les honoraires en ville amène les patients à consulter en première intention à l'hôpital.

Pour cela la population qui a consulté aux urgences pédiatriques du Centre Hospitalier Intercommunal de Villeneuve Saint Georges peut être assimilable à celle consultant dans un cabinet de ville.

Dans l'étude 11,2% des enfants avaient consulté un médecin dans les 48 heures précédentes et 18% de ceux-ci avaient reçu une prescription d'antibiotiques à l'issue de cette consultation.

4.1.2 Diagnostics retenus : Cliniquement, les pathologies bénignes prédominaient avec une nette prédominance de pathologies ORL et gastroenterologiques.

Les pathologies sévères retrouvées à l'hôpital, comprenant les bactériémies occultes (33 enfants, 2,86%), le pneumonies (34 enfants, 2,95 %) et les pyélonéphrites aiguës (28 enfants, 2,43%), représentaient une minorité des cas.

Aucune méningite n' a été retrouvée .

Les crises convulsives hyperthermiques ont été exclues de l'étude.

Ces résultats sont concordantes avec ceux de la littérature concernant les étiologies de fièvre des enfants âgés plus que 3 mois.

D'après la littérature 50% environ des fièvres de l'enfant sont représentées par les infections virales, 20% par les OMA, 10% par les pyélonéphrites, 8% par les pathologies pulmonaires et 0,4% par les méningites. [66]

En ville les pathologies sévères, comprenant les bactériémies occultes (6 enfants, 28,6%), les pneumonies (5 enfants, 23,8%), représentent la majorité des cas.

Aucune méningite ni pyélonéphrite n'a été retrouvée en ville.

Ces résultats ne sont pas concordants avec ceux de la littérature où les pathologies virales sont plus représentées.

Il est difficile de s'expliquer ce résultat étonnant et la discordance avec les étiologies hospitalières.

Certes, le nombre limité de patients consultant en ville (21 patients) réduit la puissance statistique des résultats obtenus.

Deuxièmement les données hospitalières ont été recueillies par 5 internes, les données de ville par un seul médecin. Peut-être que une différence au niveau de l'âge ou de l'expérience ou le fait d'avoir recours à plusieurs praticiens et à plusieurs avis en hospitalier puissent expliquer cette discordance.

Cette incongruité peut être expliquée aussi par le fait qu'à l'hôpital il n'y a pas l'avance des honoraires et donc même des pathologies bénignes qui n'altèrent pas l'état général des enfants amènent les parents à consulter.

En ville, le règlement du ticket modérateur peut freiner le nombre des consultations, amenant les parents à consulter uniquement en cas de réelle inquiétude.

Les consultations (toutes confondues, ville et hôpital) étaient précoces avec 83% des enfants ayant une fièvre évoluant depuis moins que 24 heures.

## **4.2. Analyse des résultats de la $\mu$ CRP**

Le taux de  $\mu$ CRP < 5 est 40,01% à l'hôpital et 28,5% en ville .

Le taux de  $\mu$ CRP > 50, valeur à partir de laquelle on a commencé prescrire des examens complémentaires ou des antibiotiques en fonction du contexte, est 32,47% à l'hôpital et 38,1% en ville.

### **4.2.1 . Impact sur la prescription d'examens complémentaires :**

A l'hôpital avant la réalisation de la  $\mu$ CRP on prescrivait des examens complémentaires pour 54,72% des enfants et des antibiotiques pour 27,43 %. En ville le taux d'examens complémentaires était 95,23% et celui des antibiotiques 61,90%.

Cette discordance peut être toujours expliquée par le faible nombre de sujets consultant en ville , qui réduit fortement l'interprétation de ces résultats.

Peut être des enfants avec des pathologies plus graves ou dont la présentation clinique était plus complexe se présentait en ville plutôt que à l' hôpital, mais cette hypothèse est peu vraisemblable.

A' ne pas négliger le fait que à l'hôpital les enfants ont des consultations par un pédiatre qui est sûrement plus à l'aise par rapport à un généraliste en matière de pédiatrie et qui plus facilement arrive à discerner la nécessité d'examens complémentaires ou d'antibiotiques.

A' ne pas sous-estimer aussi la pression des parents à la quelle certains généralistes, autant que médecins de famille qui connaissent les patients depuis longtemps , peuvent céder .Ce phénomène est beaucoup moins représenté à l'hôpital.

Après la réalisation de la  $\mu$ CRP le taux de prescription d'examens complémentaires se réduit à 32,46% à l' hôpital et à 38,1% en ville.

De cette réduction en découle un raccourcissement du temps d'attente de prise en charge du patient et donc un meilleur confort pour les familles et surtout cela a un intérêt en matière de santé publique car le cout lié à la prescription des examens complémentaires diminue.

#### 4.2.2 Impact sur la prescription d'antibiotiques :

Après le résultat de ce test rapide le taux de prescription des antibiotiques est de 29,25% à l'hôpital et de 19,04% en ville.

Cette différence de progression, c'est-à-dire une augmentation de la prescription à l'hôpital et une réduction en ville , pourrait avoir la même explication qui est à la base de la réduction plus significative d'examens complémentaires en ville par rapport à l'hôpital.

Le nombre beaucoup plus élevé de consultations pédiatriques dans un service d'urgences pédiatriques par rapport à un cabinet de ville et l'expérience forcément plus importante d'un pédiatre par rapport à un généraliste peut pour un même enfant ,qui ne présente pas des signes cliniques de gravité , porter le pédiatre à la surveillance de l'évolution et le généraliste à une prise en charge plus prudente avec la prescription d'examens complémentaires et antibiotiques.

Dans l'article « Evaluation de l'impact du test rapide de la CRP en micro méthode par des pédiatres de ville prenant en charge des enfants de plus de trois ans avec fièvre isolée » de Cohen, R., Lécuyer, A., Wollner C ., et al., [65] on observe une réduction de la prescription des examens complémentaires après la réalisation de la  $\mu$ CRP qui va dans le même sens de notre étude.

Cet auteur et ses collaborateurs ont mis en place une étude ,en 2006–2007, dans des cabinets de pédiatrie .Ils ont réparti les enfants âgés de plus de trois mois consultant pour

fièvre en deux groupes : le groupe 1 disposait de TDR-CRP, le groupe 2 était adressé au laboratoire pour un dosage de CRP en macrométhode.

Deux cent vingt-sept enfants ont été inclus par 17 pédiatres : 159 dans le groupe 1 et 68 dans le groupe 2. Dans le groupe 1, les examens sanguins (3,8 % versus 100 %) et les ECBU (19,5 % versus 67,6 %) étaient significativement moins prescrits que dans le groupe 2 ( $p < 0,0001$ ), alors que les examens radiologiques ne l'étaient pas. Le coût des examens biologiques demandés « en routine » était en moyenne réduit d'environ 80 % en cas de TDR-CRP : 7,7€ versus 39,3€ ( $p < 0,0001$ ). Le délai moyen de récupération est de 5 minutes pour le TDR-CRP. À l'issue de la consultation, il n'y avait pas de différence de prescription d'antibiotiques entre les deux groupes. Dans le groupe 1, en cas de CRP supérieure ou égale à 60mg/l, la prise en charge était significativement différente : plus d'examens sanguins, de radiographies thoraciques, d'ECBU prescrits, d'antibiotiques prescrits que lorsque la CRP était inférieure à cette valeur. Dans le groupe 2, la prise en charge n'était pas différente en fonction des résultats de la CRP.

Dans l'article « 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 » de Dinant J., Christopher C., Rogier M., et al. , on peut lire une réduction de la prescription des antibiotiques après la réalisation de la CRP. [28, 29, 30, 31, 32].

Dans notre étude on a le même résultat en ville.

Dans cette étude, menée aux Pays bas, 40 médecins ont recruté 431 patients ayant une infection respiratoire basse.

Le taux de prescription d'antibiotiques était de 31% dans le groupe pour le quel on avait réalisé la CRP versus 53 % dans le groupe qui n'avait pas bénéficié de cet examen.

Philippe Cavalie, de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé a étudié l'évolution de la consommation d'antibiotiques dans notre pays entre 2000 et 2010. Il rappelle que leur usage inapproprié et le développement de la résistance bactérienne avaient pris une telle ampleur que les autorités ont dû mettre en place des programmes de surveillance et des actions visant à maîtriser l'usage de ces médicaments au début des années 2000. Ce qui a permis une réduction de leur consommation, tant en ville qu'à l'hôpital. Cette baisse a cependant été plus marquée au début de la période et, depuis quelques années, une tendance à la reprise se manifeste.

L'arsenal thérapeutique est aujourd'hui limité, avec très peu de nouveaux antibiotiques en développement . C'est pourquoi mieux prescrire les antibiotiques est devenu une urgence absolue. Chaque prescription doit être réfléchie, en mettant en balance les effets bénéfiques à court terme pour le patient et les effets néfastes pour ce dernier, mais aussi pour l'écologie bactérienne par la sélection de bactéries multirésistantes.

Les mésusages et "sur-usages" pourraient aboutir à court terme à des impasses thérapeutiques du fait d'une inefficacité de tous les antibiotiques dont nous disposons.

Dans l'étude de Arnold SR et Straus S . des méthodes ont été étudiées pour améliorer la manière dont les médecins prescrivent des antibiotiques. 39 études ont été analysées pour identifier les méthodes les plus efficaces. L'utilisation de brochures pour expliquer aux médecins comment prescrire les antibiotiques ou le fait de leur fournir un feedback concernant leur comportement de prescription n'améliorait pas leurs prescriptions ou n'entraînait qu'une amélioration limitée. Les réunions de formation des médecins amélioraient leurs prescriptions mais pas les conférences. L'efficacité des visites d'éducateurs ou de l'envoi de rappels aux médecins n'était pas clairement établie. L'utilisation de prescriptions différées réduisait l'utilisation d'antibiotiques sans augmenter le risque de maladie grave. Une prescription différée signifie que le médecin prescrit des antibiotiques au patient quelques

jours après sa visite ; on pense que les infections sans gravité guériront toutes seules au cours de cette période et que le patient n'aura pas besoin d'antibiotiques. Ces études ont également montré que l'utilisation combinée de plusieurs méthodes, telles que celles décrites ci-dessus, était plus efficace que l'utilisation d'une seule méthode. [34]

Dans le Bulletin de l'Organisation Mondiale de la Santé le Dr Pierre Fayn rappelle l'effet qu'une campagne, menée en 2002 par l'Assurance maladie française et faisant la promotion d'un usage plus ciblé des antibiotiques, a eu lieu sur les enfants de Cléon d'Andran, un petit village endormi de la Drôme, au sud-est de la France. «Je commençais habituellement par expliquer aux parents pourquoi il n'était pas nécessaire de traiter le rhume du petit avec un antibiotique, puis l'enfant scandait: «parce que les antibiotiques, c'est pas automatique». Les enfants connaissaient ce slogan», dit-il.

Le slogan en question – Les antibiotiques, c'est pas automatique – était en fait le titre d'une campagne d'abord lancée en 2002 dans l'objectif de faire diminuer la prescription d'antibiotiques en France de 25% en l'espace de cinq ans. Cette campagne visait en particulier le traitement des infections respiratoires virales chez l'enfant, auquel 40% de ces prescriptions devaient servir.

Depuis 2002, elle a été reprise chaque hiver sur la durée de la saison épidémique pour les infections respiratoires virales. Elle faisait partie d'une initiative gouvernementale plus large, déployée en 2001 et appelée *Préservons l'efficacité des antibiotiques* – un programme à plusieurs volets, comprenant la promotion du test de détection rapide de l'antigène streptococcique et de recommandations thérapeutiques auprès des professionnels de santé, ainsi que la dispensation ciblée de formations pratiques individuelles aux praticiens chargés des soins de santé primaire.



Lors du lancement de la campagne en 2002, la France consommait plus d'antibiotiques que tout autre pays d'Europe et faisait face à un problème naissant de résistance aux antimicrobiens, notamment avec l'apparition d'une souche résistante de *Streptococcus pneumoniae*.

On a toujours su depuis la mise au point des antibiotiques qu'un mauvais usage de ces médicaments risquait d'entraîner une résistance bactérienne et leur surconsommation ne fait qu'amplifier ce risque. La menace d'une propagation à grande échelle de la résistance aux antimicrobiens soulève le spectre d'un monde sans antibiotique efficace, dans lequel un malade pourrait mourir d'une infection autrefois considérée comme banale et facile à traiter. L'Organisation mondiale de la Santé a consacré la Journée mondiale de la Santé, le 7 avril 2011, à la sensibilisation à cette problématique.

La France est l'un des 22 pays à haut revenu dont les mesures pour réduire l'utilisation d'antibiotiques entre 1990 et 2007 ont été évaluées par le Docteur Benedikt Huttner et ses collègues, dans le cadre d'une étude publiée par la revue britannique *The Lancet* en janvier 2010. Ils ont constaté que les campagnes ayant fait l'objet d'une évaluation formelle, comme celle menée en France, semblait entraîner une réduction de la consommation d'antibiotiques chez les malades vus en consultation.

D'après une étude publiée dans la revue *PLOS Medicine* en juin 2009, la campagne française a dépassé les attentes, avec une réduction de 26,5% du nombre de prescriptions d'antibiotiques sur les cinq premières années. Si elle n'est pas la première à avoir fourni des résultats conséquents – les campagnes médiatiques annuelles organisées par la Belgique ont été créditées d'une réduction de 36% des prescriptions d'antibiotiques entre 1999 et 2000 et entre 2006 et 2007, par exemple – la campagne française est néanmoins souvent présentée comme un modèle.

Pour le Professeur Benoit Schlemmer, Président du Comité national de suivi du Plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques nommé par le gouvernement, si les résultats de la campagne française sont indéniables, la façon dont les Français prescrivent et consomment les antibiotiques suscite encore, neuf ans après son lancement, de grandes préoccupations.

Premièrement, la France reste proche du haut du tableau des consommateurs d'antibiotiques, derrière les «super-prescripteurs» Grèce et Chypre, même si Schlemmer affirme que ce classement a peu d'intérêt pour lui: «ce qui importe c'est que nous prescrivons 50% d'antibiotiques de plus que les Européens en moyenne. La moitié des prescriptions [d'antibiotiques] rédigées en France sont inutiles». Et la situation ne s'améliore pas. En fait, dit-il, «nous avons enregistré une augmentation de 4% des prescriptions destinées à des adultes entre 2008 et 2009, cette augmentation étant encore plus forte lorsqu'on la mesure d'un hiver à l'autre, le saut approchant alors les 10%. »

Où se situe donc le problème? L'une des explications du phénomène réside dans le mode de rétribution des médecins français, il a un intérêt financier à avoir des consultations les plus brèves possible. Il est plus rapide de prescrire un antibiotique au patient que de lui expliquer pendant une demi-heure pourquoi il n'en a pas vraiment besoin.

Dans le même temps, il n'est pas facile non plus de dire aux patients de s'en aller sans antibiotique et de revenir en cas d'aggravation des symptômes.

Certains patients n'aiment pas être confrontés à un refus et dans le cas où ils en essuient un, vont directement voir un autre médecin, qui leur donnera ce qu'ils veulent.

Il est clair que ce problème n'est pas spécifique à la France. «C'est dans la nature humaine» indique le Professeur John Conly du Centre for Anti-microbial Resistance de l'Université de Calgary, au Canada et ancien Président du Conseil du Comité canadien sur la résistance aux antibiotiques. «Les médecins cèdent à la pression des patients pour un certain nombre de raisons, parmi lesquelles – selon le système de santé – la peur de perdre leurs patients» dit-il.

Le consensus entre les médecins et les patients interrogés pour cet article résultait habituellement de l'adoption en fin de compte par les premiers d'une sorte de compromis aux termes duquel ils prescrivaient l'antimicrobien demandé tout en disant au patient d'attendre pour le prendre de voir si leur état ne s'améliorait pas de lui-même.

Une telle attitude nuira quand même au patient à long terme, dans la mesure où la surconsommation d'antibiotiques conduit au développement de bactéries résistantes, si bien que tôt ou tard, ce patient sera exposé à une bactérie contre laquelle le traitement n'aura tout simplement aucun effet. Changer le mode de rétribution des médecins pourrait être une solution au problème français, mais, selon Benoît Schlemmer, c'est un point très sensible que les médecins français sont peu disposés à discuter. [35 ,36,37,38,39,40,41 ,42, 43, 44].

#### **4.3.Analyse du test $\mu$ CRP**

Le test est indolore. Il n'est pas traumatisant ni pour la famille , ni pour l'enfant.

Il est très bien accepté par les parents. Cet examen permet de rassurer les parents car l'examen clinique de réalisation parfois difficile est associé à un examen complémentaire.

L'examen est rapide à réaliser, environ 30secondes s'écoulent entre l'ouverture de la cassette et la pose de la cassette dans l'appareil et le temps nécessaire à l'obtention du résultat est inférieur à une minute.

L'apprentissage de la réalisation de l'examen et du fonctionnement de l'appareil est très simple et se fait en 5 minutes environ.

L'appareil coute environ 5000 euros et un seul modèle existe : Afinion CRP. Le producteur est Axis-Shield. Il est distribué en UK, Suisse, Allemagne. En île-de France la responsable de la distribution est Mme Martino.

Le résultat obtenu équivaut au même résultat en macro méthode.

Dans notre étude on n'a pas évalué ni la spécificité, ni la sensibilité de la  $\mu$ CRP.

Dans la littérature on retrouve des travaux dédiés à l'étude de la sensibilité et à la spécificité de cet examen chez des enfants consultant pour fièvre. [1, 2, 3, 4, 5, 14, 15, 16, 17, 18, 19]

Dans la méta analyse " Systematic review of the diagnostic accuracy of C-reactive protein to detect bacterial infection in non hospitalized infants and children with fever. J.A Pediatr 2008" [19] , Sanders S. et all. concluent que la seule mesure de la CRP n'apporte probablement qu'une information très limitée pour exclure ou confirmer une infection sévère.

D'après leur travail ce test doit toujours être interprété dans le contexte des manifestations cliniques .

D'après eux chez des enfants avec de la fièvre la détermination du taux de CRP n'apporte qu'une information indépendante modérée pour exclure ou confirmer une infection bactérienne sévère. En raison de sa faible sensibilité, cette CRP ne peut être utilisée pour exclure toute infection bactérienne. Toutes les études incluses dans cette méta-analyse sont réalisées dans des services d'urgence, ce qui explique la prévalence élevée d'infections bactériennes sévères dans cette population d'étude. En pratique de médecine générale, la prévalence d'infection sévère chez des enfants avec fièvre est de 1%. Si le risque a priori d'une infection bactérienne sévère chez un enfant avec de la fièvre est de 7% dans un service d'urgence, le risque a posteriori en cas de CRP augmentée est de 22% et en cas de CRP normale de 2%. Avec une prévalence de 1% en médecine générale, le risque a posteriori en cas de CRP augmentée est de 4% et en cas de CRP normale de 0,3%. La force excluante et

surtout la force probante de la CRP pour le diagnostic d'une infection bactérienne sévère chez des enfants présentant de la fièvre sont donc de faible utilité en médecine générale. Les tests rapides sont peu développés en France mais davantage utilisés dans d'autres pays. Grâce au développement des biotechnologies, les tests de diagnostic rapide (TDR) ont connu un grand essor en biologie. Par opposition aux examens classiques de diagnostic, les TDR permettent d'obtenir dans un délai bref le diagnostic d'une maladie infectieuse. En zones tropicales, ces tests sont particulièrement intéressants, le diagnostic biologique des maladies infectieuses devant être simple, fiable, rapide et peu coûteux. Les techniques reposent sur des méthodes immunologiques sur supports, présentées le plus souvent sous forme de tests unitaires.[ 46,47,48,50, 52,53,54,55,56]

Il en existe plusieurs :

TDR du paludisme pour la détection des antigènes du paludisme .La sensibilité et la spécificité revendiquées par les constructeurs de ces tests sont comparables, proches de 100%. [51 ,58,61,62,63]

TDR de la leishmaniose viscérale : Ils sont proposés en première ligne devant des tableaux cliniques évocateurs de leishmaniose viscérale en zones d'endémie d'Asie du sud-est et d'Afrique de l'est. Sa sensibilité est limitée en Afrique de l'est (80 à 90%), où un test plus sensible est nécessaire.

TDR de Giardia duodenalis : Il s'agit de tests de dépistage pour les infections en phase aiguë.

TDR de la Maladie de Chagas :Les TDR pourraient bientôt remplacer les tests sérologiques complexes qui sont encore nécessaires pour confirmer la Maladie de Chagas.

TDR du choléra : L'utilisation de ces tests au niveau de l'environnement (eaux, aliments souillés) peut contribuer à prévenir les épidémies. Un autre intérêt de ce test est de pouvoir faire le diagnostic de choléra 2 à 3 jours après le début du traitement.

TDR des shigelloses :L'IPP et l'INSERM ont mis au point un test pour le diagnostic de la forme la plus répandue de dysenterie bacillaire ou shigellose, *Shigella flexneri* 2a, pratiqué dans les selles, utilisable au chevet du malade.

TDR des angines à streptocoques  $\beta$ -hémolytiques du groupe A :L'utilisation de ces tests a un impact fort sur la prescription d'antibiotiques. Elle permet de débiter précocement un traitement ciblé. [59,60]

TDR de l'immun protection antitétanique (tétanos)

Les TDR de mise en évidence de l'immuno-protection antitétanique permettent de connaître le statut vaccinal des patients à risque et de choisir la prophylaxie antitétanique la mieux adaptée. L'utilisation systématique des TDR permet de diminuer les coûts en optimisant la prescription des immunoglobulines antitétaniques. [49]

TDR des infections sexuellement transmissibles : syphilis, chlamydia, gonococcie.

Les tests immunochromatographique rapides permettent la détection directe de l'antigène Chlamydia sur frottis endocervical et urétral et sur urine masculine, ainsi que la détection des antigènes de *Neisseria gonorrhoea* dans les urines provenant de patients atteints d'urétrite pour le diagnostic de l'infection gonococcique chez les hommes.

Ils permettent la détection des anticorps spécifiques de *Treponema pallidum* dans le sérum, le plasma ou le sang total. Des TDR permettent la détection simultanée des anticorps du VIH 1 et 2 et de *Treponema pallidum* dans le sérum, le plasma ou le sang total.

TDR pour l'infection à *Helicobacter pylori* :Un TDR permet de détecter les anticorps IgG, IgM, IgA spécifiques d'*Helicobacter pylori* dans le sérum, plasma et sang total. Un TDR isole dans les selles l'antigène d'*Helicobacter pylori*.

TDR de l'infection à VIH/Sida : Ce test rapide de détection et de différenciation des anticorps IgG, IgM, IgA dirigés contre les virus de l'immunodéficience humaine 1 et 2 permettent l'accès à la connaissance du statut sérologique pour les populations qui ne peuvent recourir au

dispositif classique de dépistage. Les TDR pour le diagnostic de l'infection à VIH/Sida ont un intérêt majeur et évident dans les pays en développement où la disponibilité de matériel technique sophistiqué et nécessitant un entretien optimal n'est pas garantie en dehors des grands centres. [64]

TDR des infections diarrhéiques virales : Les tests immuno-chromatographiques détectant les antigènes des rotavirus et des adenovirus se font sur des échantillons de selles. Sur le plan épidémiologique, un diagnostic fiable et rapide des gastro-entérites est important, car outre la mise en place d'un traitement approprié à l'infection détectée (évitant la prescription systématique d'antibiotiques), ils permettent de prendre rapidement les mesures préventives d'hygiène pour limiter l'extension des infections nosocomiales.

#### **4.4. Signes cliniques en rapport avec une infection à explorer**

Un diagnostic précoce et exact des infections sévères chez les enfants est essentiel pour en diminuer la morbi-mortalité. Une infection sévère menaçant le pronostic vital demande un traitement rapides. En pratique de médecine générale, la prévalence d'infections sévères chez l'enfant est inférieure à 1% , ce qui peut parfois conduire à n'être pas assez attentif à des signes d'alerte. Faire la différence avec une infection banale, bénigne, n'est pas toujours facile certainement au stade précoce d'une infection sévère.

En pratique on est devant une urgence vitale extrême en cas de purpura fébrile extensif, détresse respiratoire brutale, troubles hémodynamiques, dégradation neurologique ou mauvaise tolérance.

Une hospitalisation avec bilan s'impose en urgence en cas d'enfant âge moins de un mois ; en cas de pathologie sous-jacente associée (drépanocytose, syndrome néphrotique, déficit

immunitaire) ; période post-opératoire immédiate ou signes d'appel en faveur d'une infection grave.

Malheureusement aucun signe clinique n'a une valeur prédictive négative suffisante pour que sa présence exclue une infection sévère chez les enfants fébriles.

Dans l'étude European Research Network on Recognizing Serious Infection investigators.

Diagnostic value of clinical features at presentation to identify serious infection in children in developed countries: a systematic review. *Lancet* , 2010 [20 ,21, 22 ,23 ,24 ,25 ,26 ,27], Van den Bruel A., Haj-Hassan T., Thompson M., et all . se posent la question sur la valeur diagnostique de signes cliniques pour confirmer ou exclure une infection sévère chez des enfants en contexte ambulatoire . Cette synthèse méthodique montre que des arguments fort probants d'infections sévères chez les enfants sont rares dans un contexte de première ligne de soins. L'impression du clinicien que quelque chose cloche ou non et l'inquiétude des parents sont des données importantes si elles s'ajoutent à d'autres informations telles qu'une fièvre élevée, une cyanose, une tachypnée, une circulation périphérique déficiente et des pétéchies. Ils concluent que les seuils d'action clinique doivent encore être précisés.

Cette conclusion va dans le même sens de notre étude, car il serait souhaitable de trouver un outil qui puisse aider le médecin dans sa démarche. D'un côté s'engager dans des actions de santé publique et agir dans l'intérêt du patient en réduisant la prescription d'examen complémentaires et d'antibiotiques, et de l'autre côté ne pas sous-estimer l'étiologie de la fièvre.



#### **4.5. Limites de l'étude**

Cette étude a des limites.

Tout d'abord on peut dire que la  $\mu$  CRP n'est pas toujours fiable, il y a des causes d'erreur, qui sont mentionnées ci dessous:

- difficulté lors de la prise de sang ;
- analyse n'étant pas effectuée immédiatement après le prélèvement ;
- imprécision des pipettes, utilisation d'une mauvaise pipette ;
- mauvaise technique(difficulté de manipulation, de lecture) ;
- inversion d'échantillons des patients ;
- erreur de transcription des résultats ;
- inversion des réactifs.

La  $\mu$  CRP a trois écueils importants :

- de nombreuses pathologies ne correspondant pas à des infections bactériennes sont susceptibles d'augmenter la CRP (mauvaise spécificité) : l'augmentation de la CRP ne permet ainsi jamais ou presque d'affirmer le diagnostic d'infection bactérienne ;
- la CRP a une élévation retardée après le début de l'infection(12 à 24 heures) et apporte aussi des résultats peu sensibles au cours des premières 24 heures ;
- certaines bactéries telles les mycobactéries ou *Kingella Kingae* et les infections superficielles n'entraînent que rarement une élévation de la CRP .

Un autre problème est le fait qu' il existe des interférences pour le dosage de la  $\mu$ CRP.

Aucune interférence significative n'a été observée jusqu'à des concentrations inférieures aux suivantes : bilirubine :30 mg/dl; tryglicerides : 700 mg/dl; cholestérol: 400mg/dl ; facteur rhumatoïde: 760UI/ml ; globules blancs:  $30 \times 10^9/l$ .

Mais on n'a toujours à disposition ces dosages et des concentrations supérieures à celles reportées ci-dessus peuvent interférer avec le dosage de la  $\mu$ CRP.

Les anticoagulants (EDTA et héparine) à des concentrations plus élevées que les normales dans les tubes de prélèvement sanguin interfèrent avec le dosage de la  $\mu$ CRP.

Il est possibles que d'autres substances et/ou facteurs non répertoriés ci-dessus interfèrent avec le test et faussent les résultats. [13]

Il y a des limites au dosage de la  $\mu$ CRP , les limites sont les suivants:

- Les échantillon de sang dilué ne peuvent pas être utilisés avec l'Affinition CRP. Si la concentration de la CRP est supérieure à la gamme de mesure de l'appareil, du sérum ou du plasma peuvent être utilisés ;
- Si la valeur de l'Hématocrite est en dehors de l'intervalle 20-60%, aucun résultat de dosage CRP ne sera fourni et un code d'information serait affiché. Dans des cas pareils il est recommandé d'utiliser le sérum ou le plasma pour le dosage CRP.

Une autre limite de l'étude consiste à ne pas avoir recueilli des informations sur l'évolution clinique des enfants après la consultation aux urgences.

Comme dernière limite on peut citer le fait que la force de cette étude est diminuée par le nombre limité de patients inclus et la durée de réalisation très courte.

## **V. CONCLUSION**

Evaluer un enfant fébrile n'est pas toujours facile.

La mise en évidence d'une fièvre chez un jeune enfant constitue avant tout un défi diagnostique car il est souvent difficile d'en identifier la cause.

Dans la grande majorité des cas, la fièvre est due à une infection virale, mais elle peut également révéler une infection bactérienne sévère (IBS) : méningite, pyélonéphrite, bactériémie ou pneumonie. Chez les enfants de moins de 5 ans, l'infection reste la principale cause de décès et reconnaître précocement les enfants ayant une IBS est donc un enjeu important.

En ville pour tous les enfants âgés de plus que trois mois consultant pour fièvre, lors que cliniquement un diagnostic est posé, soit il un diagnostic bénin ou un diagnostic sévère, le médecin propose une prise en charge.

Devant une fièvre nue, la décision thérapeutique est plus difficile.

L'impossibilité d'évaluer dans certains cas la gravité de la pathologie causant la fièvre amène le généraliste à se poser des questions sur la conduite à tenir.

Le généraliste bien consciente du fait que une pathologie grave peut avoir un début frustré mais une évolution rapide et sévère se trouve souvent face à une fièvre débutante dont la potentielle gravité ne s'est pas encore évidente.

En cas de fièvre isolée le médecin a deux alternatives : la prescription d'un bilan sanguin ou la surveillance de la part des parents, informés de l'importance de réconsulter en cas d'aggravation de la symptomatologie clinique.

Dans ces situations douteuses, où personne ne veut prendre le risque de passer à côté d'une étiologie grave, une aide qui reflète de façon fiable l'importance du syndrome inflammatoire serait souhaitable.

Il est nécessaire que ce moyen autre que sensible et spécifique soit rapide, non invasif et bien accepté par les patients.

Cette étude suggère un fort intérêt de la  $\mu$ CRP dans la prise en charge des enfants fébriles en pédiatrie de ville.

Cet examen libère le généraliste de ses doutes, il lui permet de ne pas prendre le risque de sous-estimer l'étiologie d'une fièvre.

On a une prise en charge beaucoup plus rapide de celle que on aurait en cas de bilan biologique standard vu la différence du délai d'obtention du résultat : même pas une minute avec la  $\mu$ CRP.

Il y a aussi une baisse du nombre des examens demandés et de conséquence du coût de santé dépensé.

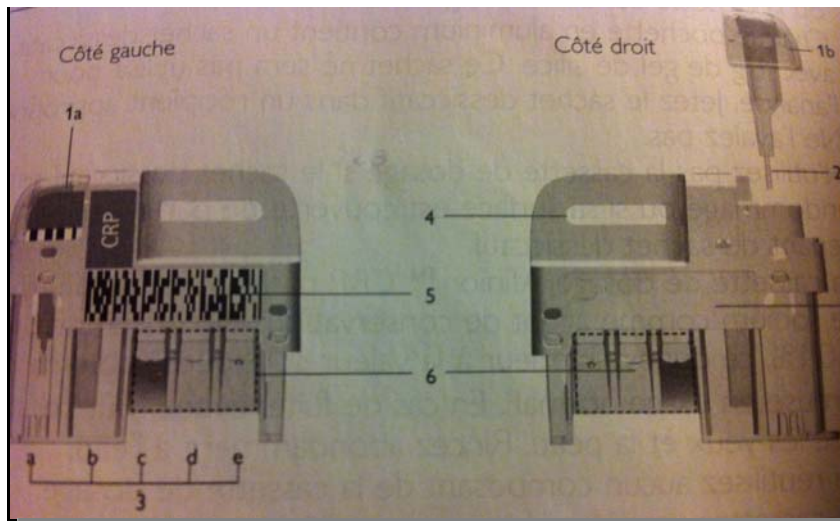
Il y a une baisse de la prescription des antibiotiques et cela constitue un enjeu de santé publique.

Vue la faible puissance de cette étude, des études ultérieures sur des cohortes avec des effectifs plus importants seraient souhaitables.

**VII.ANNEXES****Annexe 1: FICHE DE RECUEIL DES DONNÉES**

- Date de consultation : .....
- Âge : .....
- Nombre de heure de fièvre : .....
- Dernière prise d'antipyrétiques : .....
- Symptomatologie : .....
- Température en consultation : ..... °C
- Température au domicile : ..... °C
- Diagnostic retenu : .....
- Prescription d'examen complémentaires : OUI NON
- Prescription d'antibiotiques : OUI NON
- Valeur de la micro-CRP : .....
- Prescription d'examen complémentaires après avoir connu la valeur de la micro-CRP :  
OUI NON
- Prescription d'antibiotiques après avoir connu la valeur de la micro-CRP : OUI NON

## Annexe 2: DESCRIPTION DE LA CASSETTE DE DOSAGE



Composant	Fonction/Composition
1 Dispositif d'échantillonnage a : position fermée b : position ouverte	Pour le prélèvement de l'échantillon patient ou contrôle
2 Capillaire	Capillaire en verre de 1,5 µl destiné à contenir l'échantillon,
3 Puits de réaction a: essuie capillaire b : tube à membrane c : conjugué d : solution de rinçage e : diluant	Contiennent les réactifs nécessaires pour un dosage. -Papier plastifié -Tube avec membrane en nitrocellulose sur laquelle sont fixés les anticorps anti-CRP. -Solution contenant des anticorps anti-CRP marqués avec des particules d'or ultrafines -Chlorure de sodium tamponné au phosphate et détergents. -Tampon borate et détergents

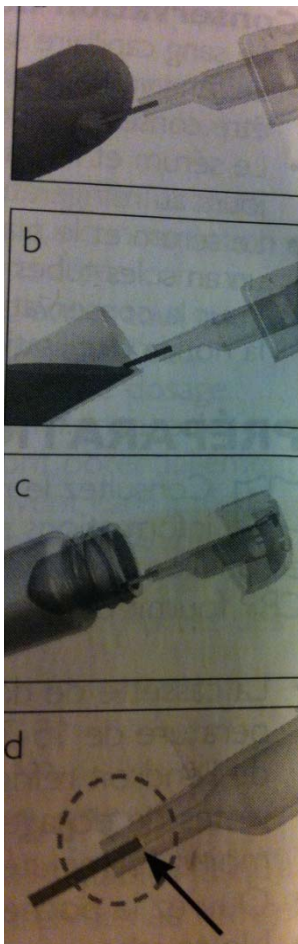
4 Poignée	Pour une manipulation correcte de la cassette
5 Etiquette de code à barre	Contient des informations spécifiques au dosage et au lot de l'appareil
6 Zone de lecture optique	Zone de mesure de transmission
7 espace ID	Espace destiné à l'identification de l'échantillon, par écrit ou par étiquette

**Annexe 3: REMPLISSAGE DU CAPILLAIRE**

- Dégagez le dispositif d'échantillonnage de la cassette de dosage.
- Remplissez le capillaire, introduisez le bout du capillaire juste en dessous de la surface de l'échantillon de patient (a,b) ou du matériel de contrôle .

Assurez vous de remplir complètement le capillaire comme indiqué sur la figure(d). Il n'est pas impossible de trop remplir le capillaire. Evitez les bulles d'air et une trop grande quantité d'échantillon sur les parois externes du capillaire. N'essuyez pas le capillaire.

- Remplacez immédiatement le dispositif d'échantillonnage dans la cassette.
- L'analyse de la cassette test doit démarrer dans la minute qui suit. Si la cartouche de test est stockée trop longtemps avant l'analyse, l'échantillon peut sécher ou coaguler . Un code d'information serait alors affiché.





## **VII. BIBLIOGRAPHIE**

1. ALMIRALL J., BOLIBAR I., TORAN P., et al. Contribution of C-reactive protein to the diagnosis and assessment of severity of community-acquired pneumonia. *Chest*, 2004, vol. 125, n° 4, p. 1335-42.
2. FLANDERS S., STEIN J., SHOCHAT G., et al. Performance of a bedside C-reactive protein test in the diagnosis of community-acquired pneumonia in adultes with acute cough. *Am. J. Med.*, 2004, vol. 116, n° 8, p. 529-35.
3. HOPSTAKEN R., MURIS J., KNOTTNEURS J., et al. Contributions of symptoms, signs, erythrocyte sedimentation rate, and C-reactive protein to a diagnosis of pneumonia in acute lower respiratory tract infection. *Br. J. Gen. Pract.*, 2003, vol. 53, n° 490, p.358-64.
4. MELBYE H., STRAUME B., ASEBO U. , et al. Diagnosis of pneumonia in adulte general practice. Relative importance of typical symptoms and abnormal chest signs evaluated against a radiographic reference standard. *Scand. J. Prim. Health Care*, 1992 , vol. 10,n° 3,p. 226-33.
5. VAN DER MEER V. , NEVEN A., VAN DE BROEK P. , et al. Diagnostic value of C reactive protein in infections of the lower respiratory tract: systematic review. *BMJ.*, 2005, vol. 331, n° 75, p. 07-26.
6. THOMAS A. Quantitative Determination of low levels of C-reactive protein . *IVD Technology* , March/April 2000, p.27-35.
7. MACY E. Simple et reproductible ELISA for C-Reactive Protein. *Clinical Chemistry*, 1997, vol.43, p. 52-8.

8. CHENILLOT O. Interpretation of circulating C-reactive protein levels in adults. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2000, vol. 38, p.1003-11.
9. HAVERKATE F. CRP-ultrasensitive. *Fibrinolysis and Proteolysis*, 1997, vol. 11, p.1331-4.
10. RONALD D. CRP ultrasensitive Turbilatex. *Journal of clinical Ligand Assay*, 1997, vol. 12, p.313-5.
11. RIDKER P., HENNEKENS C., BURING J., et al. C reactive protein and others markers of inflammation in the prediction of cardio vascular disease in women. *N. Engl. J. Med.*, 2000, vol. 342,836-43.
12. WOLFGANG K., MALTE S., MARGIT F., HANS-GÜNTHER F., et al. C-Reactive Protein, a Sensitive Marker of Inflammation, Predicts Future Risk of Coronary Heart Disease in Initially Healthy Middle-Aged Men : Results From the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation*, 1999, vol. 99, p.237-42.
13. YOUNG D. Effects of drugs on clinical laboratory test, 4<sup>th</sup> ed. *AACC Press*, November 1995, p.2-9.
14. DAHLER-ERIKSEN B., LASSEN J., LAURITZEN T., et al. Diagnostic value of C-reactive protein in bacterial infections. *Ugeskr Laeger.*, 1998, vol. 160, n° 34, p. 4855-9.
15. HANSEN J., DAHLER-ERIKSEN B. C-reactive protein and infections in general practice. *Ugeskr Laeger.*, 2000, vol. 162, n°17, p. 2457-60.
16. LEHTINEN P., JARTTI T., VIRKKI R., et al. Bacterial coinfections in children viral wheezing. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2006, vol. 25, n° 7, p. 463-9.

17. LINDBAEK M., HJORTDAHL P., JOHENSEN U. Use of symptoms , signs, and blood tests to diagnose acute sinus infections in primary care: comparison with computed tomography. *Fam. Med.*,1996, vol.28, n°3, p. 183-8 .
18. MELBYE H., STOCKS N. Point of care testing for C-reactive protein-a new path for Australian GPs?. *Aust. Fam. Physician*, 2006 , vol. 35, n°7, p. 513- 7.
19. SANDERS S., BARNETT A., CORREA –VELEZ I., et al. Systematic review of the diagnostic accuracy of C-reactive protein to detect bacterial infection in non hospitalized infants and children with fever. *J. Pediatr.*, 2008, vol.153, p:570-4.
20. VAN DEN BRUEL A., HAJ-HASSAN T., THOMPSON M., et al. European Research Network on Recognizing Serious Infection investigators. Diagnostic value of clinical features at presentation to identify serious infection in children in developed countries: a systematic review. *Lancet* ,2010, vol.375, p.834-45.
21. VAN DEN BRUEL A., AERTGEERTS B., BRUNYNINCKX R., et al. Signs and symptoms for diagnosis of serious infections in children: a prospective study in primary care. *Br. J. Gen. Pract.*, 2007, vol.57, p:538-46.
22. MC CARTHY P., SHARPE M. , SPIESEL S., et al. Observation scales to identify serious illness in febrile children. *BMJ.* , 1982, vol. 70, p.802-9.
23. BANG A., CHATURVEDI P. Yale Observation Scale for prediction of bacteremia in febrile children. *Indian J. Pediatr.*, 2009, vol.76, p. 599-604.
24. CRAIG J., WILLIAMS G., JONES M., et al. The accuracy of clinical symptoms and signs for the diagnosis of serious bacterial infection in young febrile children: prospective cohort study of 15 781 febrile illnesses. *BMJ.* ,2010, vol. 340, p.1594-8.

25. LAURENT B., SIMOES EA., DESTA T., et al. Young Infants Clinical Signs Study Group. Clinical signs that predict severe illness in children under age 2 months: a multicentre study. *Lancet*, 2008, vol.371, p.135-42.
26. BERGER M., BOOMSMA L., ALBEDA F., et al. NHG-Standaard Kinderen met koorts. *Huisarts Wet.* 2008, vol.51, p.287-96.
27. RICHARDSON M., LAKHANPAUL M., MAKELA M., et al. Feverish illness in children: assessment and initial management in children younger than 5 years. *NICE clinical guideline 47*, May .
28. KERENZA H., CHRISTOPHER C., DINANT J., et al. 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.*, 2009, vol.338, p.1374-9.
29. DAHLER ERIKSEN B., LASSEN J., PETERSEN P., et al. Evaluation of a near-patient test for C-reactive protein used in daily routine in primary healthcare by use of difference plots. *Clin. Chem.*, 1997, vol. 43, p.2064-75.
30. DAVEY P, PAGLIARI C., HAYES A., et al. The patient's role in the spread and control of bacterial resistance to antibiotics. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2002, vol.8, suppl. 2, p. 43-68.
31. AVORN J., SOLOMON D. Cultural and economic factors that (mis)shape antibiotic use: the non pharmacologic basis of therapeutics. *Ann. Intern. Med.*, 2000, vol.133, p.128-35.
32. ALTINER A., KNAUF A., MOEBES J., et al. Acute cough: a qualitative analysis of how GPs manage the consultation when patients explicitly or implicitly expect antibiotic prescriptions. *Fam. Pract.*, 2004, vol.21, p.500-6.
33. VIENS G, LEVESQUE K., CHAHWAKILIA P., et al. Evolution comparée de la consommation de médicaments dans 5 pays européens entre 2000 et 2004 : analyse de 7

classes pharmaco-thérapeutiques . *ESSEC* février 2007 [consulté le 01-12-2012 ].Disponible sur Internet:< <http://www.essec.fr> > .

34 . ARNOLD S., STRAUS S. Interventions to improve antibiotic prescribing practices in ambulatory care. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2009, Issue 1. Art. No.: CD003539. DOI: 10.1002/14651858.CD003539.pub2

35.Les antibiotiques sont-ils encore « automatiques » en France ?*Bul. OMS.*, janvier 2011 , vol. 89 ,p. 1-80 .

36.ARLET G .Panorama épidémiologique des résistances aux antibiotiques en France et dans le monde. *Rev. Prat.* , Septembre 2012 , n° 7, p. 62-6 .

37.WOETHER P., ANDREMONT A. Comment expliquer la résistance aux antibiotiques?. *Rev. Prat.* , Septembre 2012 ,n° 7 ,p.67-71.

38. SCHLEMMER B. Les campagnes de réduction de la consommation des antibiotiques et le Plan antibiotiques. *Rev. Prat.*,Septembre 2012 , n° 7,p. 72-3.

39. CARLET J.,RAMBAUD C.,PULCINI C. Alliance contre les BMR: sauvons les antibiotiques ! *Rev. Prat.* , Septembre 2012 ,n° 7,p. 74-5.

40. PULCINI C., RAMBAUD C. Comment mieux prescrire les antibiotiques ?. *Rev. Prat.* , Septembre 2012 , n° 7 ,p. 76-7.

41.JEANMOUGIN P.,AUBERT J-P., NOUGAIREDE M., *et al.* . Antibioclic : outil pour une antibiothérapie rationnelle en soins primaires. *Rev. Prat.* , Septembre 2012 , n° 7 ,p.78-80.

42.LUCET J-C.,SAVEY A.,ZARO-GONI D., *et al.* Comment limiter la transmission croisée des bactéries *Rev. Prat.* , Septembre 2012 , n° 7 ,p.81-4.

43 . COENEN S. , FERRECH M., HAAIJER-RUSKAMP F., *et al.* European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): quality indicator for outpatient antibiotic use in Europe. *Qual. Sf. Health Care* ,2007, vol.16, p.440-544.

44. GOSSENS H. , FERENCH M., VANDIER STICHELE R., et al. Outpatient antibiotic use en Europe and association with resistance : a cross-national database study. *Lancet*, 2005,vol.365, p.579-87.
- 45.MALHORTRA-KUMAR S., LAMMENS C., COENEN S., et al. Impact of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci among healthy volunteers: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* , 2007, vol.369 , p.482-90.
- 46 .DENIS F., SAULNIER M., CHIRON J. Diagnostic biologique rapide des méningites purulentes par agglutination passive indirecte des particules de latex et par contre-immunoélectrophorèse: expérience et perspectives. *Bul. OMS.* , 1981 , vol.59 ,p. 143-51.
- 47.CHAKOUR M., KOECK J., MASLIN J., et al. Diagnostic biologique rapide en contexte épidémique : état des lieux, perspectives. *Med. Mal. Inf.*, 2003 , vol. 33, p. 396-412.
48. DOLIANS A., ISSABRE Y., FRENEY J. Les tests rapides en bactériologie. *Ann. Bio. Clin.*, 2003 ,vol.61 , p. 379-92.
- 49.THIEBAUX I., CLAUDON A., DEMANGE C.. Intérêt clinique et économique d'un test rapide de la mise en évidence de l'immunoprotection antitétanique. *Journal de Pharmacie Clinique* ,2003, vol.22 ,p. 31-5.
- 50.CHANTEAU S., NATO F. Diagnostic rapide des maladies bactériennes à potentiel épidémique. *Med. Mal. Inf.*, 2005 ,vol.35 , p.100-02.
- 51 .HANCE P., GARNOTEL E., DE PINA J, et al. Tests immunochromatographiques rapide de détection du paludisme. Principes et stratégies d'utilisation. *Med. Trop.*, 2005 , vol.65 ,p. 389-93.
- 52 . LEUREZ-VILLE M.. Diagnostic virologique des infections respiratoires. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique* ,2006 ,vol. 46 ,p.538-42.

- 53 CHANTEAU S., DARTEVELLE S., MAHAMA NE A., et al.. New rapid diagnostic tests for *Neisseria meningitidis* serogroupe A, W135, C and Y. *Plos Medicine*, 2006, vol 31, p. 95-9.
54. DERLGERMA V., NIGER V., CATHARINA T. , et al.Réunion internationale sur la lutte contre la peste : cette calamité ancienne a encore de l'avenir. *Bul .OMS.* , 2006 , vol.81, p. 278-84.
55. CHANTEAU S., NATO F. Les tests de diagnostic rapide : succès et réserves. *Bull. Soc. Path. Exot.*,2006 , vol. 59 , p.414-5.
- 56.BOUCAUD- MAITRE Y., THOINET S. Apports des tests rapides directs en bactériologie. *Spectra biologie* ,1996 , vol. 150 , p.37-40.
57. NATO F., PHALIPON A., SANSONETTI P., et al. Dispstick for rapid diagnosis of *Shigella flexneri* 2a in stool. *Plos ONE*, 2007, vol.21, p.111-3.
58. MOULIN F., GENDREL D. Paludisme d'importation : pièges diagnostiques et tests de diagnostic rapide. *Arch. de pédiatr.* ,2009 , vol.16 , p.589-92.
- 59.BUCHBINDER N., BENZIDIRA A., BELGAID A., et al. Angine streptococcique aux urgences pédiatriques : performance et impact d'un test de diagnostic rapide. *Annal. de pédiatr.* ,2007 , vol.14, p.1057-61.
60. MARTINOT A., AUREL M., DUBOS F. Evaluation des performances des tests de diagnostic rapide. *Ann. de pédiatr.*, 2007 , vol. 14, p. 524-26.
- 61.DE CARSALDE G., LAM KAM R., LEPERE J. ,et al. Peut-on remplacer en première intention le frottis/goutte épaisse par un test de diagnostic rapide pour le diagnostic du paludisme? L'expérience de Mayotte. *Méd. Mal. Inf.*, 2009 , vol.39 , p.35-40.
- 62.. Efficacité très variable des tests de diagnostic rapide du paludisme sur le marché. *Bul.OMS* .Communiqué de presse du 24 avril 2009.

63. BERRY A., IRIART X., MAGNAVAL J. Nouvelles méthodes de diagnostic du paludisme. *Revue Française des Laboratoires*, 2009, vol. 416, p.65-70.
64. ATTOU M., MORAND-JOUBERT L. Fiabilité d'un test rapide d'orientation diagnostique de l'infection à VIH : expérience du laboratoire de virologie à l'hôpital Saint Antoine (Paris). *Immuno-analyse et biologie spécialisée*, 2011, vol.26, p.23-6.
65. COHEN R., LECUYER A., WOLLNER C., et al. Evaluation 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. de pédiatr.*, June 2008, vol. 15, p. 1126-32.
66. BELLAICHE M., VIALA J., SANLAVILLE D. *Pédiatrie* 7e éd-Paris: Vernazobres-Greco, 2008. 668 p.



# PERMIS D'IMPRIMER

VU :

VU :

Le Président de thèse

Université Paris Diderot - Paris 7

Le Professeur Jean-Christophe Mercier

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Université Paris Diderot - Paris 7

Professeur Benoît Schlemmer

Date *27/10/18*  
 SAU Pédiatriques - F.I.N.E.S.S 750800464  
 Hôpital Robert Debré  
 48, bd Sérurier - 75019 Paris  
 TEL : 01 40 03 22 72 - FAX : 01 40 03 22 72  
 ADELLE : 751959225  
 Professeur Jean-Christophe MERCIER

**VU ET PERMIS D'IMPRIMER**  
 Pour le Président de l'Université Paris Diderot - Paris 7  
 et par délégation

Le Doyen

Benoît SCHLEMMER

Etudiant: Tuteur: Directeur de thèse:	Romano Valeria Aubin-Auger Isabelle Professeur Aubin-Auger Isabelle
Date de soumission du projet	17/05/2011
Nom du directeur de thèse :	Aubin
Adresse mail du directeur de thèse:	i.aubin@cngc.fr
Thème de la thèse:	Evaluation de l'intérêt et de l'apport du test rapide de la protéine C réactive (TDR-CRP) sur la réduction de la prescription des examens complémentaires et des antibiotiques chez les enfants âgés de plus de 3 mois consultant pour fièvre.
Contexte et justification:	<p>La fièvre isolée est un motif fréquent de consultation en pédiatrie. Distinguer cliniquement les enfants atteints d'une infection bactérienne de ceux atteints d'une infection virale est parfois difficile. La peur de ne pas diagnostiquer et de ne pas traiter une infection bactérienne débutante entraîne la prescription d'examens complémentaires et parfois une antibiothérapie non justifiée.</p> <p>Il serait pertinent de disposer, en cas de doute, d'un marqueur biologique de l'infection bactérienne sensible, spécifique, peu onéreux dont le résultat serait disponible rapidement.</p> <p>En 2005 une étude a été réalisée sur l'intérêt du TDR – CRP sur la réduction de l'ensemble des procédures inutiles (antibiothérapie, examens complémentaires, hospitalisations) pour la prise en charge des enfants fébriles âgés de plus de 3 mois et consultant aux urgences pédiatriques.</p> <p>Il existe des rares cas de faux négatifs, soit des patients avec des infections bactériennes sévères et un TDR CRP bas à la consultation, liés aux limites de la technique semi quantitative. Une surveillance très attentive par les parents et une nouvelle consultation immédiate en cas de modification de l'état général est recommandée.</p> <p>La réalisation du TDR ne doit pas être conçue pour éliminer ou affirmer un diagnostic, mais pour appuyer ou rendre moins probable une hypothèse diagnostique. Elle complète les données de l'examen clinique et les autres critères d'évaluation: prévalence de l'affection, symptômes, facteurs de risque.</p>
Hypothèse et question:	<p>Avoir à disposition un marqueur d'infection bactérienne rapide peut être un outil d'aide au diagnostic pour les médecins généralistes en ville dans la prescription ou pas d'examens complémentaires chez des enfants fébriles âgés de plus de 3 mois.</p> <p>Le test rapide de la protéine C réactive est-il utile et à recommander pour réduire la prescription des examens complémentaires et des antibiotiques chez les enfants fébriles âgés de plus de 3 mois ?</p>
Méthode:	<p>– Etude prospective, non randomisée, en ouvert, mise en place au service des urgences pédiatriques du Centre Hospitalier Intercommunal de Villeneuve Saint Georges et en ville dans le cabinet du docteur Bouquet à Villepinte.</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Critères d'inclusion : enfants âgés de plus de 3 mois consultant pour fièvre.</li> <li>- Pour chaque enfant sont précisés le nombre d'heures de fièvre, l'heure de la dernière prise d'antipyrétique, la température, les signes et les symptômes cliniques, le diagnostic évoqué, la valeur de la TDR-CRP, les examens complémentaires prescrits suite à cette valeur et les examens complémentaires et les antibiotiques qui auraient été prescrits en l'absence de ce résultat.</li> <li>- La réduction de prescription des examens complémentaires et des antibiotiques grâce au TDR-CRP est évaluée.</li> </ul>
Retombées potentielles:	<p>Le but de cette thèse est de donner au généraliste en ambulatoire un outil rapide, spécifique et sensible d'infection bactérienne qui puisse appuyer ou rendre moins probable son hypothèse diagnostique.</p> <p>Le résultat final serait la réduction de la prescription d'examens complémentaires et d'antibiotiques chez des enfants fébriles âgés de plus de 3 mois, examens que des fois on prescrit simplement pour l'angoisse de « passer à côté » d'une infection bactérienne</p>
Rôle de l'interne dans le projet de thèse:	Mise en place : conception, recueil et analyse des données
Bibliographie:	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Scandinavian journal of clinical and laboratory investigations, auteurs Wergwland et al, titre: micro CRP à highly sensitive CRP method applie in the monitoring of renal allograft recipient;</li> <li>- New England journal of medicine, Ridker 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 3 mois avec fièvre isolée ;</li> <li>- Archives de pédiatrie, Cohen et al, impact de la micro CRP en pédiatrie ambulatoire.</li> </ul>
Recrutement d'investigateurs	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Je souhaite solliciter pour ce projet des investigateurs maîtres de stage sur toute l'Ile de France et dépose pour cela une demande auprès de la COMMISSION IDF D'HARMONISATION DES THESES</li> <li><input type="checkbox"/> Je souhaite pour ce projet la collaboration des investigateurs maîtres de stage de Paris DIDEROT</li> <li><input type="checkbox"/> Je me charge de recruter les investigateurs pour mon projet (par exemple ils seront tirés au sort, ou bien je les trouverai seul(e), ou bien j'utiliserai un réseau de soins...)</li> <li><input type="checkbox"/> Ce projet ne nécessite pas d'investigateurs médecins généralistes</li> </ul>

## RESUME

La fièvre est le motif plus fréquent de consultation en pédiatrie.

Devant une fièvre chez un enfant il faut repérer un problème vital qui nécessite une décision thérapeutique urgente.

Le but de l'étude est de savoir si pour tout enfant fébrile âgé de plus de trois mois, consultant soit en cabinet de ville, soit aux urgences hospitalières, la réalisation de la micro-CRP permettrait de diminuer la prescription d'antibiotiques et d'examen complémentaires.

Il s'agit d'une étude prospective bicentrique réalisée en ville (cabinet du docteur Bouquet, généraliste dans la maison médicale de Villepinte.) et à l'hôpital (Centre Hospitalier Intercommunal de Villeneuve Saint-Georges) entre le 1<sup>er</sup> octobre 2011 et le 31 décembre 2011 sur des enfants âgés de plus de 3 mois consultant pour fièvre, les enfants ayant présenté une crise convulsive hyperthermique ont été exclus. 1152 enfants ont été inclus à l'hôpital et 21 en ville.

Le protocole de l'étude prévoyait que la  $\mu$ CRP soit systématique pour tous les enfants consultant pour fièvre.

Le critère principal de jugement était l'évaluation de la modification du taux de prescription d'examen complémentaires et d'antibiotiques avant et après le résultat de la  $\mu$ -CRP.

Grace à ce test rapide la prescription d'examen complémentaires est réduite de 21,96% ( $p < 0,005$ ) à l'hôpital et de 57,13% ( $p < 0,005$ ) en ville.

La prescription d'antibiotiques est augmentée de 1,82% (différence non significative) à l'hôpital et réduite de 42,86% ( $p = 0,001$ ) en ville.

Cette étude suggère un fort intérêt de la  $\mu$ CRP dans la prise en charge des enfants fébriles en pédiatrie de ville dont la réalisation permet de réduire la prescription des examen complémentaires et des antibiotiques.

## MOTS CLES

Médecine générale, enjeu de santé publique, rapidité, sensibilité, réduction prescription antibiotiques et examen complémentaires, cabinet de ville, apport à la clinique.