

# Utilité du biomarqueur de CRP dosé par POCT sur le lieu d'intervention lors de la prescription d'antibiotiques en cas d'infection respiratoire aiguë

## Référence

Smedemark SA, Aabenhus R, Llor C, et al. Biomarkers as point-of-care tests to guide prescription of antibiotics in people with acute respiratory infections in primary care. *Cochrane Database Syst Rev* 2022, Issue 10. DOI: 10.1002/14651858.CD010130.pub3

## Analyse de

Ann Van den Bruel, ACHG KU Leuven et Jan Verbakel, ACHG KU Leuven ; Tom Poelman, Vakgroep Volksgezondheid en Eerstelijnszorg, Absence de conflit d'intérêt avec le sujet

## Question clinique

Quel est l'effet de *point-of-care test* (POCT) CRP ou PCT sur le lieu d'intervention en termes de prescription et d'utilisation des antibiotiques en médecine générale chez les patients présentant une infection respiratoire aiguë ?

## Contexte

Pour décider de prescrire ou non des antibiotiques en cas d'infection respiratoire aiguë, il peut être utile de mesurer la concentration de biomarqueurs inflammatoires dans le sang. Déjà en 2004, Minerva a traité d'une étude transversale suggérant qu'il était possible d'exclure une pneumonie chez les patients adultes présentant une toux aiguë, un faible risque d'infection respiratoire (basse) et une protéine C-réactive (CRP) < 20 mg/l (1,2). Plus récemment (2021), une synthèse méthodique avec méta-analyse d'études de cohortes prospectives de qualité bonne à modérée a montré que, devant des symptômes d'infection respiratoire aiguë et/ou une suspicion de pneumonie, la valeur diagnostique d'une CRP < 20 mg/l était plus élevée que celle de la procalcitonine (PCT) ou de la leucocytose pour exclure une pneumonie (3,4). Outre la précision du diagnostic, Minerva a abordé à plusieurs reprises la question de savoir si l'utilisation de POCT pour le dosage de la CRP en médecine générale pouvait permettre d'éviter un surtraitement par antibiotiques. Ainsi, une étude randomisée contrôlée avec randomisation par grappe a montré qu'en cas de suspicion clinique d'une infection des voies respiratoires inférieures, tant le dosage de la CRP qu'une meilleure communication pouvaient réduire le nombre de prescriptions d'antibiotiques sans mettre le patient en danger (5,6). Une autre étude randomisée, contrôlée, en ouvert, multicentrique, qui a été menée correctement d'un point de vue méthodologique, chez des patients présentant une exacerbation aiguë de la BPCO a montré que moins d'antibiotiques étaient prescrits et utilisés lorsque la décision de prescrire ou non des antibiotiques était prise sur la base du résultat d'un test rapide de détermination du taux de CRP (7,8). Enfin, une étude avec randomisation par grappe, contrôlée, pragmatique, en ouvert, qui a été menée correctement d'un point de vue méthodologique, dans des MRS des Pays-Bas a montré que la disponibilité d'un test rapide de CRP en cas de suspicion clinique d'infection aiguë des voies respiratoires basses chez les résidents permettait de réduire fortement le nombre de prescriptions d'antibiotiques par rapport à la prise en charge classique (9,10). Une synthèse méthodique Cochrane a récemment été menée pour connaître l'utilité des POCT chez tous les patients atteints d'une infection respiratoire aiguë (11).

## Résumé

### Méthodologie

Synthèse méthodique et méta-analyse

### *Sources consultées*

- CENTRAL, Medline, Embase, CINAHL, Web of Science, LILACS ; jusqu'au 14 juin 2022
- registre des essais en cours des Instituts américains de la santé (*National Institutes of Health*), registre des essais cliniques de l'UE, la plate-forme internationale d'enregistrement des essais cliniques de l'Organisation mondiale de la santé ; le 10 décembre 2021
- demande d'études publiées, non publiées et en cours à des experts et à des fabricants de POCT
- listes de références des études incluses.

### *Études sélectionnées*

- critères d'inclusion : études randomisées contrôlées (RCTs) et RCTs avec randomisation par grappe comparant l'effet d'un POCT de biomarqueurs inflammatoires (CRP, procalcitonine, leucocytose) et l'effet de la prise en charge habituelle sur la prescription d'antibiotiques et sur les critères de jugement cliniques chez des patients de tout âge présentant des symptômes d'infection respiratoire aiguë ou chez qui une infection respiratoire aiguë a été diagnostiquée en médecine générale
- finalement, inclusion de 13 RCTs menées en ouvert ; 12 études (n = 10218) examinaient la CRP, et 1 étude (n = 317) la procalcitonine ; menées entre 1995 et 2021 en Europe, en Russie (N = 1) et en Asie (N = 2) ; 7 RCTs avec randomisation par grappe.

### *Population étudiée*

- critères d'inclusion : patients de tout âge en médecine générale, présentant des symptômes d'infection respiratoire aiguë (toux, augmentation des expectorations, modification de la couleur des expectorations, fièvre, écoulement nasal, détresse respiratoire, malaise, combinaisons de symptômes focaux et généraux depuis moins de 4 semaines) ou chez qui une infection respiratoire aiguë a été diagnostiquée (infection des voies respiratoires supérieures et inférieures, pneumonie, bronchite, exacerbation aiguë de BPCO ou d'asthme, pharyngite, amygdalite, laryngite, rhinosinusite, rhume, otite moyenne aiguë, grippe) en médecine générale
- finalement, inclusion de 10535 participants, à savoir 8200 adultes et 2335 enfants, dans 75% des cas avec une infection des voies respiratoires inférieures ; 4 études incluaient également des enfants, et 1 étude incluait uniquement des enfants âgés de 3 mois à 12 ans.

### **Mesure des résultats**

- critères de jugement primaires :
  - nombre de patients à qui un antibiotique a été prescrit lors de la consultation et au cours de 28 jours de suivi
  - nombre de patients présentant une amélioration significative (y compris une guérison complète) au cours de 7 jours de suivi
  - mortalité globale pendant 28 jours de suivi
- critères de jugement secondaires : nombre de patients nécessitant une nouvelle consultation au cours de 28 jours de suivi, nombre de patients nécessitant une hospitalisation au cours de 28 jours de suivi, durée de l'infection respiratoire, nombre de patients satisfaits, nombre de patients présentant une amélioration significative (y compris une guérison complète) au cours de 28 jours de suivi
- méta-analyse suivant le modèle à effets aléatoires avec données en intention de traiter
- analyses de sous-groupes avec infections graves (comme une pneumonie) *versus* non graves (comme un rhume), enfants *versus* adultes, type de POCT, études avec risque de biais faible *versus* élevé, RCTs avec randomisation par grappe *versus* RCTs avec randomisation individuelle.

### **Résultats**

- résultats des principaux critères de jugement :

- tant le POCT de CRP que le POCT de PCT ont montré une diminution statistiquement significative des prescriptions d'antibiotiques au cours de la consultation par rapport à la prise en charge habituelle (*voir tableaux 1 et 2*).
- par comparaison avec la prise en charge habituelle, une diminution statistiquement significative des prescriptions d'antibiotiques au cours de 28 jours de suivi est observée avec le POCT de CRP, mais pas avec le POCT de PCT, (*voir tableaux 1 et 2*).
- pas de différence statistiquement significative dans le nombre de patients présentant une amélioration significative (y compris la guérison) pendant 7 jours de suivi ni dans la mortalité globale pendant 28 jours de suivi (*voir tableaux 1 et 2*)

Tableau 1. Principaux critères de jugement entre le POCT de CRP et la prise en charge habituelle.

	Risque comparatif illustratif		Effet (IC à 95%)	Nombre de participants (nombre d'études)	I <sup>2</sup>	GRADE
	Risque supposé*	Risque correspondant (avec IC à 95%)**				
Patient recevant une prescription d'antibiotiques pendant la consultation	516	397 (356-444)	RR de 0,77 (0,69-0,86)	10218 (12 RCTs)	79%	Modéré
Patient recevant une prescription d'antibiotiques au cours de 28 jours de suivi	664	538 (505-571)	RR de 0,81 (0,76-0,86)	5091 (7 RCTs)	29%	Élevé
Patients présentant une nette amélioration (y compris une guérison) au cours de 7 jours de suivi	567	584 (545-636)	RR de 1,03 (0,96-1,12)	3104 (4 RCTs)	0%	Modéré
Mortalité globale pendant 28 jours de suivi	1	0 (0-2)	RR de 0,53 (0,10-2,92)	7737 (9 RCTs)	0%	Faible

\* risque médian avec la prise en charge habituelle (pour 1000 patients)

\*\* basé sur le risque supposé et le risque relatif (pour 1000 patients)

Tableau 2. Principaux critères de jugement entre le POCT de PCT et la prise en charge habituelle.

	Risque comparatif illustratif		Effet (IC à 95%)	Nombre de participants (nombre d'études)	GRADE
	Risque supposé*	Risque correspondant (avec IC à 95%)**			
Patient recevant une prescription d'antibiotiques pendant la consultation	566	181 (130-249)	RR de 0,32 (0,23-0,44)	317 (1 RCT)	Très faible

Patient recevant une prescription d'antibiotiques au cours de 28 jours de suivi	70	74 (31-174)	RR de 1,05 (0,44-2,48)	277 (1 RCT)	Très faible
Patients présentant une nette amélioration (y compris une guérison) au cours de 7 jours de suivi	395	486 (367-639)	RR de 1,23 (0,93-1,62)	277 (1 RCT)	Très faible
Mortalité pendant 28 jours de suivi	-	-	-	277 (1 RCT)	-

\* risque médian avec la prise en charge habituelle (pour 1000 patients)

\*\* basé sur le risque supposé et le risque relatif (pour 1000 patients)

- résultats des critères de jugement secondaires :
  - aucune différence statistiquement significative par rapport à la prise en charge habituelle quant au nombre de patients nécessitant une nouvelle consultation au cours de 28 jours de suivi, tant avec le POCT de CRP (N = 7 ; n = 6256 ; GRADE élevé) qu'avec le POCT de PCT (N = 1 ; n = 317 ; GRADE très faible)
  - aucune différence statistiquement significative par rapport à la prise en charge habituelle quant au nombre de patients nécessitant une hospitalisation au cours de 28 jours de suivi, tant avec le POCT de CRP (N = 10 ; n = 7514 ; GRADE modéré) qu'avec le POCT de PCT (N = 1 ; n = 277 ; GRADE très faible)
  - aucune différence statistiquement significative par rapport à la prise en charge habituelle quant à la satisfaction des patients tant avec le POCT de CRP (N = 3 ; n = 1458 ; GRADE faible) qu'avec le POCT de PCT (N = 1 ; n = 308 ; GRADE très faible)
  - aucune différence statistiquement significative par rapport à la prise en charge habituelle quant au nombre de patients présentant une amélioration significative (y compris une guérison complète) au cours de 28 jours de suivi avec le POCT de CRP (N = 5 ; n = 2324 ; GRADE modéré)

### Conclusion des auteurs

L'utilisation de POCT de CRP en plus de la prise en charge standard est susceptible de réduire le nombre de prescriptions d'antibiotiques à des patients présentant des symptômes d'infection respiratoire aiguë vus en médecine générale. L'utilisation de POCT de CRP n'a probablement aucun effet sur la guérison. Étant donné que le nombre de patients recevant des antibiotiques est en baisse, il est peu probable que de futures études modifient cette conclusion, même si l'ampleur de l'effet estimé peut encore changer.

Il se peut que l'utilisation des POCT de CRP n'ait aucun effet sur la mortalité dans les 28 jours de suivi, une affirmation qui repose toutefois sur un petit nombre d'événements. Des études évaluant la mortalité et les hospitalisations ont été menées chez des enfants de pays à revenu faible ou intermédiaire et chez des personnes âgées présentant des comorbidités. Les futures études devraient donc se concentrer sur les enfants, les patients immunodéprimés et les personnes de plus de 80 ans présentant des comorbidités. Il est nécessaire de mener d'autres études sur la procalcitonine et éventuellement sur de nouveaux biomarqueurs dosés au moyen de POCT pour décider de prescrire ou non des antibiotiques en médecine générale. En outre, des études sont également nécessaires pour valider les algorithmes basés sur la CRP, en accordant une attention particulière aux différences d'âge.

### Financement de l'étude

Aucun.

## Conflits d'intérêt des auteurs

Aucun.

## Conflits d'intérêt des auteurs

L'auteur principal a déclaré détenir des parts dans deux sociétés, à savoir Symptoms Europe AB et Anagram Kommunikation AB ; un deuxième auteur a reçu des honoraires de plusieurs sociétés pharmaceutiques ; un troisième a été indemnisé par l'université d'Uppsala pour sa participation à l'étude sur la physique ; aucun autre intérêt n'a été signalé.

## Discussion

### Évaluation de la méthodologie

Cette synthèse méthodique Cochrane a été menée selon les règles de l'art. Plusieurs bases de données ont été consultées, dont les plus importantes pour les études contrôlées randomisées, à savoir CENTRAL, Medline et Embase. Des études non publiées et des études en cours ont également été recherchées. De plus, les listes de références ont été passées au crible, et les auteurs ont été contactés personnellement. De nombreux termes de recherche en rapport avec le sujet ont été utilisés. Les études ont été sélectionnées par deux chercheurs indépendants selon des critères d'inclusion préétablis. L'extraction des données a également été réalisée par deux chercheurs indépendants à l'aide d'un formulaire standardisé. Le risque de biais a été évalué pour toutes les études sélectionnées à l'aide de l'outil Cochrane évaluant le risque de biais. Dans l'ensemble, les études présentaient un risque de biais de sélection faible ou indéterminé. La randomisation était généralement décrite correctement, mais les informations sur la préservation du secret d'attribution étaient incomplètes dans près de trois études sur quatre. Étant donné que les POCT sont utilisés dans le contexte du diagnostic et de la prise de décision, il n'a pas été possible de mettre les prestataires de soins et les patients en aveugle. L'évaluation du nombre de prescriptions d'antibiotiques étant basée sur des dossiers électroniques ou papier, le risque de biais de détection pour ce critère d'évaluation est finalement faible. La situation est différente pour les critères d'évaluation relatifs aux patients : le risque de biais de performance et de détection est plutôt élevé en raison de l'absence d'insu. Les auteurs ont été contactés lorsque les données manquaient, et les données en intention de traiter des études incluses ont été utilisées. L'hétérogénéité statistique a été évaluée à l'aide du test  $I^2$ . Un funnel plot n'a pu être réalisé que pour le POCT de CRP. Une légère asymétrie indique la possibilité d'un biais de publication. Parmi les analyses de sous-groupes prévues, il n'a pas été possible d'effectuer l'analyse des « infections graves *versus* non graves » car aucune étude n'a fait de rapport à ce sujet. En revanche, une analyse de sous-groupe avec « infections des voies respiratoires supérieures *versus* inférieures » a été réalisée. Il n'était pas utile d'effectuer une analyse de sous-groupe par type de POCT car presque toutes les études examinaient le POCT de CRP. Une analyse de sous-groupe prenant en compte le risque de biais n'était pas utile non plus car toutes les études étaient menées en ouvert et présentaient donc un risque de biais élevé.

### Évaluation des résultats

Tant avec le POCT de CRP qu'avec le POCT de PCT, une diminution statistiquement significative des prescriptions d'antibiotiques a été observée au cours de la consultation, par comparaison avec la prise en charge habituelle. L'importante hétérogénéité statistique de ce critère de jugement pour les POCT de CRP (79%) ne s'explique pas par la conception de l'étude (RCT avec randomisation en grappe *versus* RCT avec randomisation individuelle). Une autre analyse de sous-groupe prévue n'a pas non plus constaté de différence d'effet entre les enfants et les adultes. De plus, le résultat n'était pas différent pour les infections des voies respiratoires inférieures et supérieures. La différence dans l'utilisation du test CRP peut être à l'origine de l'hétérogénéité statistique. Par exemple, dans certaines études, les médecins étaient autorisés à ignorer une CRP < 20 mg et prescrire des antibiotiques. Il apparaît également que l'algorithme CRP n'a pas été suivi dans 28,6 % des études (intervalle de 20% à 35%). D'un côté, c'est conforme à la pratique, vu que le médecin interprète souvent une valeur de CRP en tenant compte de l'anamnèse et de l'examen clinique. D'un autre côté, cela peut également indiquer la nécessité d'une formation et d'un suivi concernant l'utilisation des POCT de CRP pour obtenir des résultats (à long terme). Le nombre de sujets à tester (NST) pour éviter qu'un patient ne reçoive une

prescription d'antibiotiques lors de la première consultation semble être de 9 (avec IC à 95% de 7 à 13) pour les POCT de CRP. Nous pouvons considérer cela comme un très bon résultat. On ne peut toutefois extrapoler ce résultat aux patients de plus de 80 ans présentant des comorbidités graves ni aux patients immunodéprimés, car ces groupes de patients ont été exclus ou sont sous-représentés dans les études incluses. L'utilité de la procalcitonine pour réduire les prescriptions d'antibiotiques est moins certaine, car elle repose sur une seule petite étude avec randomisation par grappe chez l'adulte. Ce résultat est conforme à une précédente synthèse méthodique avec méta-analyse basée sur des données de patients individuels montrant, de manière peu convaincante, qu'une stratégie d'administration des antibiotiques en fonction du taux de procalcitonine entraîne une diminution de l'exposition aux antibiotiques dans différents contextes et pour différents types d'infections (12,13). Les POCT de CRP n'ont pas influencé l'amélioration clinique des infections des voies respiratoires sur une période de 7 jours ni sur une période de 28 jours. Étant donné qu'il s'agit de résultats se rapportant aux patients et qu'il n'a pas été possible de réaliser l'intervention en aveugle, la force des preuves pour ce résultat est considérée comme modérée. En raison du petit nombre d'hospitalisations et de décès, la force des preuves concernant « l'absence de différence entre le POCT de CRP et la prise en charge habituelle quant à l'hospitalisation et à la mortalité » est respectivement modérée et faible. Quoiqu'il en soit, il est peu probable que les résultats des POCT de CRP soient contredits dans les recherches futures.

Lorsque l'on compare les résultats avec de précédentes études systématiques de la littérature (14-16), on obtient des résultats très similaires. Les différences dans les estimations ponctuelles sont souvent le résultat d'une différence dans la sélection des études, par exemple l'inclusion ou non d'études observationnelles (en plus des RCTs) ou le contexte (service d'urgence *versus* médecine générale ou pays à revenu élevé *versus* pays à faible revenu). En outre, il a été constaté que, lors de la prescription d'antibiotiques, des conseils supplémentaires en plus de la réalisation du test CRP entraînaient une diminution supplémentaire du nombre de prescriptions d'antibiotiques (15) ; il a également été constaté que le nombre de prescriptions d'antibiotiques avait diminué d'un tiers chez les enfants des pays à revenu faible ou intermédiaire lors de l'utilisation d'un algorithme de diagnostic avec une formation spécifique à l'interprétation des tests CRP (16).

### **Que disent les guides pour la pratique clinique ?**

La société néerlandaise des médecins généralistes (*Nederlands Huisartsen Genootschap*, NHG) (17) recommande d'utiliser un POCT de CRP en cas de toux aiguë pour appuyer la décision de prescrire ou non des antibiotiques aux patients modérément malades, sur la base des valeurs seuils de < 20 mg/l (absence de pneumonie) et > 100 mg/l (pneumonie probable). La même recommandation se trouve dans le guide de pratique clinique du NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*, du Royaume-Uni) intitulé « *Pneumonia in adults: Diagnosis and Management* » (18). Ces deux guides de pratique clinique soulignent l'importance d'une anamnèse et d'un examen clinique approfondis avant le POCT de CRP, ainsi que l'importance des compétences en communication comme support.

## **Conclusion de Minerva**

Cette revue systématique avec méta-analyse montre que le recours aux POCT de CRP en médecine générale réduit le nombre de prescriptions d'antibiotiques sans affecter l'évolution clinique des infections des voies respiratoires aiguës, tant chez l'enfant que chez l'adulte. Il est peu probable que de futures études réfutent ce résultat. L'extrapolation aux personnes âgées présentant une comorbidité et aux patients immunodéprimés n'est pas possible et nécessite des recherches plus approfondies. Avec les POCT de procalcitonine (PCT), on a également observé une diminution des prescriptions d'antibiotiques sans impact sur l'amélioration clinique chez les adultes atteints d'une infection respiratoire aiguë, mais la force des preuves est très faible.

**Références** voir site web