

Un outil d'aide à la décision clinique pour guider le recours aux antibiotiques chez les enfants présentant une maladie aiguë ?

Référence

Verbakel JY, Burvenich R, D'hulster E, et al. A clinical decision tool including a decision tree, point-of-care testing of CRP, and safety-netting advice to guide antibiotic prescribing in acutely ill children in primary care in Belgium (ARON): a pragmatic, cluster-randomised, controlled trial. *Lancet* 2025;406:1599-610. DOI: 10.1016/S0140-6736(25)01239-5

Analyse de

Barbara Michiels, Vakgroep Eerstelijns- en Interdisciplinaire Zorg, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen
Absence de conflits d'intérêt avec le sujet.

Question clinique

Quel est l'effet d'un outil d'aide à la décision comprenant un arbre décisionnel validé, un test CRP sur le lieu de l'intervention (*Point of Care Test*, POCT) et des conseils comme filet de sécurité (« *safety netting* ») concernant le recours aux antibiotiques chez les enfants présentant une maladie aiguë en soins ambulatoires, et quels sont les effets sur le délai de guérison, les examens complémentaires, les visites de suivi et l'utilisation d'antibiotiques après la consultation initiale, par comparaison avec la prise en charge habituelle ?

Contexte

La résistance aux antimicrobiens est un problème majeur à l'échelle mondiale, et l'utilisation (inappropriée) d'antibiotiques est en partie responsable de cette résistance. Les enfants en particulier se voient souvent prescrire des antibiotiques inutilement (1). Par exemple, dans les pays à revenu élevé, des antibiotiques sont prescrits pour le traitement de l'otite moyenne aiguë dans 86% des cas, alors qu'il a été prouvé que leur bénéfice est limité (2,3). Parmi les enfants âgés de 0 à 12 ans, on retrouve une infection grave dans 5% des cas environ (une pneumonie le plus souvent) (4). C'est l'incertitude diagnostique qui contribue à la prescription excessive d'antibiotiques (5). Aucun signe clinique isolé ne permet d'exclure une infection grave, mais des combinaisons de signes permettent d'orienter le diagnostic (6-8). Par exemple, un arbre décisionnel validé, qui a été développé pour la première ligne et dont la sensibilité est de 100% et la spécificité de 84% se base sur l'intuition du médecin, la présence d'une dyspnée et la présence d'une fièvre $> 40^{\circ}\text{C}$ (9). Une synthèse méthodique Cochrane a montré qu'un CRP-POCT permet de réduire le nombre de prescriptions d'antibiotiques chez les adultes et les enfants, et ce sans incidence sur l'évolution clinique des infections des voies respiratoires basses (10,11). Les conseils de sécurité qui guident les parents dans la surveillance de leur enfant malade, avec une attention particulière à la reconnaissance des signaux d'alarme, permettent également de réduire en toute sécurité le recours aux antibiotiques et le besoin de retourner à la consultation (12). Une étude récente a examiné l'utilité d'un outil intégré de ressources existantes visant à réduire en toute sécurité la surutilisation des antibiotiques chez les enfants malades (13).

Résumé

Population étudiée

- critères d'inclusion : enfant ayant 6 mois à 12 ans présentant une maladie aiguë depuis moins de dix jours, avec un parent ou un tuteur ayant pu donner un consentement éclairé
- critères d'exclusion : participation à une étude clinique précédente, maladie chronique (comme l'asthme, une immunodéficience), instabilité clinique (nécessitant une intervention

rapide), utilisation d'immunosuppresseurs au cours des 30 jours précédents, traumatisme comme principal motif de consultation, prise d'antibiotiques au cours des 7 derniers jours

- finalement, inclusion de 6750 enfants ; âge médian de 3,8 ans (écart interquartile de 1,8 à 7,0 ans) et 45% dans la tranche d'âge de 2 à 6 ans ; 51% de sexe masculin ; la plupart ayant un diagnostic d'infection aiguë des voies respiratoires supérieures (36%) ; recrutement consécutif dans 171 cabinets de médecine générale et de pédiatrie en Belgique, par le médecin généraliste dans 92% des cas.

Protocole de l'étude

Étude randomisée contrôlée pragmatique en grappes, multicentrique, avec randomisation par blocs (selon un rapport de 1 sur 1) et stratification en fonction du centre d'étude

- intervention (2988 enfants dans 82 cabinets) : utilisation d'un outil d'aide à la décision sur la base des éléments suivants :
 - a) arbre décisionnel clinique : résultat positif si mauvais pressentiment du médecin et/ou dyspnée et/ou température $\geq 40^{\circ}\text{C}$
 - b) CRP-POCT à partir du sang obtenu au bout de doigt si l'arbre décisionnel donne un résultat positif ou lorsque le médecin envisage quand même d'instaurer une antibiothérapie malgré un résultat négatif avec l'arbre décisionnel
 - si $\text{CRP} < 5 \text{ mg/l}$ lorsque le résultat de l'arbre décisionnel est positif : conseils de sécurité + des antibiotiques uniquement s'ils sont recommandés dans les guides de pratique clinique
 - si $\text{CRP} < 5 \text{ mg/l}$ lorsque le résultat de l'arbre décisionnel est négatif : conseils de sécurité et aucun antibiotique
 - si $\text{CRP} \geq 5 \text{ mg/l}$ lorsque le résultat de l'arbre décisionnel est positif : examens complémentaires ou orientation vers un spécialiste
 - si $\text{CRP} \geq 5 \text{ mg/l}$ lorsque le résultat de l'arbre décisionnel est négatif : conseils de sécurité + des antibiotiques uniquement s'ils sont recommandés dans les guides de pratique clinique
 - c) conseils de sécurité avec brochure destinée aux parents qui décrit l'évolution naturelle et les symptômes d'alarme
- comparateur (3762 enfants dans 89 cabinets) : prise en charge habituelle après une formation générale sur la prescription rationnelle des antibiotiques (suivant les guides de pratique clinique du BAPCOC (14))
- dans les deux groupes, les médecins ont enregistré les données cliniques, le diagnostic posé (selon les codes ICPC-2), le type et la posologie des antibiotiques prescrits, les examens complémentaires et l'orientation vers la deuxième ligne dans un cahier d'observation (*Case Report Form*) au format électronique (eCRF) et dans le dossier médical informatisé (DMI) ; les médecins dans le groupe intervention ont enregistré dans l'eCRF les différentes étapes de l'outil d'aide à la décision ainsi que les raisons pour lesquelles ils ne suivaient pas les recommandations
- le suivi a eu lieu jusqu'à 30 jours après la consultation initiale au moyen de l'eCRF rempli par les médecins et au moyen du journal électronique rempli par les parents.

Mesure des résultats

- principaux critères de jugement :
 - nombre de prescriptions d'antibiotiques (immédiates ou différées) pendant la consultation initiale (montrer la supériorité)
 - délai jusqu'à la rémission clinique complète (montrer la non-infériorité avec une marge d'un jour)
 - nombre de demandes d'examen complémentaires (tels que radiographies, analyses sanguines, analyses d'urine) à partir de la consultation initiale jusqu'à 30 jours après (montrer la non-infériorité avec une marge de 3%)
 - nombre de visites durant le suivi (montrer la non-infériorité avec une marge de 4%)
 - nombre de prescriptions d'antibiotiques après la consultation initiale (montrer la non-infériorité avec une marge de 2%)

- critères de jugement secondaires (exploratoires) :
 - nombre d'enfants chez qui des examens complémentaires ont été effectués, qui ont été orientés vers l'hôpital ou ont été hospitalisés
 - nombre d'enfants en rémission complète au jour 7 et au jour 30
 - conformité dans l'utilisation de l'outil d'aide à la décision
 - satisfaction du médecin et du patient
 - effets indésirables
 - mortalité au jour 30
- analyse en intention de traiter avec analyses de sensibilité per protocole.

Résultats

- principaux critères de jugement :
 - diminution statistiquement significative du nombre d'enfants à qui un antibiotique a été prescrit lors de la consultation initiale dans le groupe intervention (n = 466, soit 16%), par comparaison avec le groupe témoin (n = 817, soit 22%) ; rapport de cotes ajusté (*adjusted odds ratio*, aOR) 0,72 (avec IC à 95% de 0,55 à 0,94) ; réduction absolue du risque ajustée (*adjusted absolute risk reduction*, aARR) 5,1% (avec IC à 95% de 1,0 à 8,5) ; p = 0,017
 - diminution statistiquement significative du nombre d'enfants à qui un antibiotique a été prescrit après la consultation initiale dans le groupe intervention (n = 291, soit 10%), par comparaison avec le groupe témoin (429, soit 11%) : aOR 0,77 (avec IC à 95% de 0,61 à 0,98) ; aARR 2,4% (avec IC à 95% de 0,2 à 4,2)
 - pas de différence statistiquement significative quant au délai jusqu'à la rémission (4,6 jours (écart-type (ET) 3,5) contre 4,7 jours (ET 3,6)), au nombre de demandes d'examens complémentaires (n = 335 (11%) contre n = 517 (14%)) et au nombre de visites pendant le suivi (n = 770 (26%) contre 968 (26%))
- critères de jugement secondaires :
 - moins d'hospitalisations pour effets indésirables graves dans le groupe intervention que dans le groupe témoin (1% contre 2%) : aOR 0,63 (avec IC à 95% de 0,40 à 0,97) ; selon les médecins, il n'y avait pas de lien avec l'étude
 - aucun décès dans aucun des deux bras de l'étude
 - l'utilisation (autorapportée) de l'outil d'aide à la décision est conforme dans 95% des cas ; un CRP-POCT a été effectué chez 733 participants (25%) ; le taux de CRP était de 23 mg/l (médiane ; de 5 à 181)
 - dans les deux groupes, 85% des enfants étaient guéris au jour 7, et ≥ 99% au jour 30.

Conclusion des auteurs

L'outil d'aide à la décision a permis de diminuer le nombre de prescriptions d'antibiotiques chez les enfants, et ce sans leur porter préjudice. Les résultats soutiennent une diffusion plus large de cet outil et sa mise en œuvre pour améliorer la prise en charge des enfants présentant une maladie aiguë en ambulatoire.

Financement de l'étude

Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE) dans le cadre du programme « KCE Trials »

Conflits d'intérêt des auteurs

Aucun n'est mentionné.

Discussion

Evaluation de la méthodologie

Cette RCT pragmatique multicentrique en grappes a été bien conçue, et elle est de qualité élevée. Le protocole a été publié au préalable (15). Une randomisation par blocs a été réalisée à l'échelon des grappes (différents cabinets). Pour tenir compte des éventuelles différences régionales en termes de

pratique, les chercheurs ont également stratifié les résultats en fonction du centre universitaire de recrutement. Les principaux critères de jugement ont été analysés selon l'intention de traiter avec une analyse par régression logistique (ou une analyse de régression de Cox pour le délai de guérison) en tenant compte de la grappe et de l'âge. Les marges de non-infériorité ont été déterminées a priori par consensus d'experts avec **correction de Bonferroni-Holm** pour les valeurs p. Étant donné la nature de l'intervention, il n'était pas possible de mettre en aveugle les patients, les médecins, les évaluateurs des résultats et les analystes de données, mais l'utilisation de résultats objectifs a permis de faire en sorte que le risque de biais soit faible. Le suivi à 30 jours a été effectué en utilisant le cahier d'observation électronique (eCRF) des médecins et les journaux des participants. Les données ont été contrôlées par une équipe de surveillance des données composée de membres de la KULeuven, de représentants du KCE, de représentants de patients et de représentants du public, ainsi que d'experts médicaux et universitaires. Les parents participants n'étaient pas tenus de remplir les journaux (44% dans le groupe d'intervention et 38% dans le groupe témoin) ; pour l'ensemble des deux groupes, 59% des journaux des participants étaient incomplets. Une correction a donc été effectuée au moyen de plusieurs imputations. Étant donné que l'imputation multiple n'est pas toujours fiable lorsqu'il manque au moins 50% des données (et certainement pas lorsqu'il en manque au moins 70%), différentes hypothèses et méthodes d'imputation ont été comparées. L'estimation ponctuelle du nombre de jours jusqu'à la rémission complète ne montrait toutefois aucune différence. La détermination de la taille de l'échantillon avait pour but de montrer de manière statistiquement significative tant la supériorité que l'absence d'infériorité pour tous les principaux critères de jugement. Cela renforce surtout les conclusions concernant la sécurité de l'intervention. Cependant, à mi-parcours de la période d'étude, il est devenu évident que la taille de l'échantillon proposée ne correspondait pas à la réalité. Dans le groupe témoin, moins d'antibiotiques ont été prescrits que ce à quoi on s'attendait (parce que les recommandations antérieures se sont avérées efficaces et aussi en raison de la pandémie de covid-19). Le pourcentage initialement prévu de prescriptions d'antibiotiques a été ajusté de 30% à 21% dans le groupe témoin et de 23% à 14% dans le groupe intervention. Cela signifie qu'au lieu de 6111 enfants malades, il a fallu en inclure 7000 (en tenant compte d'un taux d'abandons de 10%). L'inclusion des participants n'a pris fin que lorsque le nombre cible a été atteint. Seuls 5 participants de chaque groupe ont été exclus après la randomisation, principalement en raison de problèmes de consentement et de non-respect du protocole. Les analyses de sensibilité excluant les cabinets où la règle d'inclusion consécutive des participants n'avait pas été suffisamment respectée et excluant les participants avec des données incomplètes (analyse per protocole) n'ont montré aucune différence et confirment ainsi la robustesse des résultats.

Évaluation des résultats :

Malgré le fait que le recours aux antibiotiques chez les enfants malades ait déjà diminué (4), cette étude montre la possibilité d'obtenir encore un gain statistiquement significatif dans la réduction du nombre de prescriptions d'antibiotiques chez les enfants malades. Sur la base de la réduction absolue du risque (RAR) de 5,1% du nombre de prescriptions d'antibiotiques lors de la consultation initiale, un nombre de patients à traiter (*number needed to treat*, NNT) de 20 peut être calculé. Ce gain peut être considéré comme cliniquement pertinent. Apparemment, moins d'antibiotiques ont été prescrits dans le groupe intervention également après la consultation initiale (10% contre 11%), mais, en raison de la non-infériorité, les tests bilatéraux n'ont pas été effectués, et la supériorité ne peut être démontrée sur cette base.

L'un des principaux atouts de l'outil d'aide à la décision utilisé réside en ceci qu'il ne se concentre pas sur la distinction entre infection bactérienne et infection virale, mais sur la politique à suivre selon que la maladie est grave ou pas. L'outil d'aide à la décision, y compris les conseils de sécurité, offre donc aux médecins et aux parents une certitude suffisante pour ne pas utiliser d'antibiotiques dans la plupart des cas. Il est intéressant de noter que 9% des médecins du groupe intervention et 8% des médecins du groupe témoin ont indiqué s'être basés sur leur intuition (mauvais pressentiment). Le type d'antibiotique prescrit était sensiblement le même dans les deux groupes, à savoir l'amoxicilline dans 75% des cas. Il est également important de remarquer qu'aucun risque pour la sécurité n'a été constaté. Le nombre d'orientations vers l'hôpital lors de la consultation initiale était plus élevé, et ce de manière statistiquement significative, dans le groupe intervention (n = 24, soit 1%) que dans le groupe témoin (n = 13, soit < 1%) (aOR 2,52 (avec IC à 95% de 1,03 à 6,19)), mais il n'y avait pas de différence dans le

nombre d'hospitalisations. Le nombre d'hospitalisations signalées comme événements indésirables graves était plus faible dans le groupe intervention ; toutes ces hospitalisations ont cependant été considérées comme n'étant pas en lien avec l'étude. Cette différence peut donc être considérée comme un pur hasard, et elle n'est pas liée à l'intervention.

Cette étude, qui a été menée au niveau de la première ligne en Belgique, est idéale pour une transposition dans le contexte des soins de santé belges. L'intervention semble réalisable compte tenu du taux élevé d'adhésion à l'outil d'aide à la décision (95% des cas). L'observance élevée peut s'expliquer en partie par la valeur seuil de CRP de 5 mg/l, qui procure un plus grand sentiment de sécurité qu'une valeur seuil de 20 mg/l, utilisée dans de nombreuses autres études (10,11,15). Dans seulement 5% des cas, le médecin a dérogé au résultat qui avait été obtenu avec l'outil d'aide à la décision. Le motif principal était la présence d'une otite bilatérale. L'observance élevée pourrait aussi s'expliquer du fait du soutien et d'une bonne formation et peut-être d'une plus grande motivation des médecins et parents participants. Il se peut que, dans la pratique réelle, l'outil d'aide à la décision soit utilisé avec moins de rigueur. Une condition pour la mise en œuvre de cet outil d'aide à la décision est qu'il soit intégré dans le dossier médical informatisé. Le CRP-POCT, y compris la formation continue et le maintien des compétences, devrait être mis à la disposition des médecins généralistes et des cabinets de pédiatrie ambulatoires de manière simple et abordable. Les auteurs indiquent qu'une analyse coûts-avantages sera réalisée ultérieurement ; elle sera essentielle pour appuyer la mise en œuvre.

Que disent les guides de pratique clinique ?

Le BAPCOC indique que les antibiotiques ne sont nécessaires que pour le traitement des infections causées par des bactéries virulentes, lorsque le système immunitaire du patient est gravement compromis (immunodépression) ou lorsqu'une infection est très grave (par exemple, une septicémie). Il convient d'évaluer pour chaque patient l'équilibre entre le bénéfice potentiel des antibiotiques et le risque d'effets indésirables (y compris le développement de résistances). Un antibiotique peut également être envisagé en cas de comorbidité ou chez les patients des tranches d'âges vulnérables (très jeunes enfants et personnes très âgées). Souvent, on ne dispose pas de données scientifiques pour étayer les stratégies destinées à ces groupes de patients spécifiques. Il appartient au médecin de juger, en fonction des facteurs de risque, des antécédents médicaux et de la situation clinique, quels sont les patients à risque et dans quels cas la prescription d'un antibiotique se justifie. Plus spécifiquement, l'utilisation d'antibiotiques est déconseillée dans le traitement des otites moyennes et des sinusites non compliquées chez l'enfant (14). Un rapport du KCE de 2019 formule de nombreuses recommandations pour une meilleure utilisation des antibiotiques. Il est nécessaire de poursuivre la recherche portant sur les outils susceptibles de remédier à l'incertitude chez les médecins et les patients (16). Cette étude s'inscrit dans ce cadre. L'étude ARON a également déjà été brièvement discutée par le Centre belge d'information pharmacothérapeutique (CBIP), qui considère l'outil d'aide à la décision, avec une utilisation ciblée des tests CRP, comme un nouvel outil important pour réduire le nombre de prescriptions d'antibiotiques (17).

Conclusion de Minerva

Cette RCT pragmatique avec randomisation en grappes montre qu'un outil d'aide à la décision qui intègre un arbre décisionnel clinique, un test CRP sur le lieu de l'intervention (*point of care test*, POCT) et des conseils de sécurité permet de réduire le nombre de prescriptions d'antibiotiques pour les enfants présentant une maladie aiguë en première ligne de soins, sans effets néfastes sur la guérison ou sur le recours aux soins. Cette étude est de bonne qualité méthodologique, et elle soutient la mise en œuvre de cet outil dans la pratique. Une analyse coûts-avantages planifiée doit néanmoins encore montrer sa faisabilité.

Références : voir site web.