

Prescription des antibiotiques guidée par les biomarqueurs en médecine de famille: CRP ou PCT?

SÉBASTIEN VINGERHOETS^a, Dre YOLANDA MUELLER^b, Dr BAPTISTE PEDRAZZINI^b, Dre NOÉMIE BOILLAT-BLANCO^a et Dr LOÏC LHOPITALIER^c

Rev Med Suisse 2022; 18: 948-52 | DOI : 10.53738/REVMED.2022.18.781.948

Les infections respiratoires basses sont une cause fréquente de prescription inappropriée d'antibiotiques en médecine de famille. L'utilisation de la CRP et de la procalcitonine (PCT) a été évaluée par plusieurs études comme moyen de guider la prescription d'antibiotiques. Ces études suggèrent une diminution sûre de la prescription lorsque l'utilisation est guidée par des biomarqueurs. Il n'y a pour l'instant pas d'évidence en faveur d'une supériorité d'un biomarqueur mais une étude suisse pourrait suggérer un effet additionnel de la PCT. Pour l'instant, elle est moins facilement accessible, plus chère et non remboursée. La démocratisation de son utilisation et/ou la définition de seuils clairs pour l'utilisation de la CRP pourraient aider à diminuer la prescription excessive d'antibiotiques en ambulatoire.

Biomarker-guided antibiotics prescription for lower respiratory tract infections in primary care: CRP or PCT?

Lower respiratory tract infections are a frequent cause of excessive antibiotic prescription. The use of CRP and PCT has been evaluated by recent trials as a mean to assist antibiotic prescription. These studies suggest a safe reduction of antibiotic usage when prescription is guided by biomarkers. There is at the moment no evidence benefiting one of the biomarkers over the other, but a recent Swiss trial could suggest an added benefit for PCT. For now, PCT is less available, more expensive and not reimbursed. Democratization of its use, and/or clear thresholds for the use of CRP are additional ways that could participate to reduce excessive antibiotic prescription in primary care.

INTRODUCTION

Les deux indications principales de prescription d'antibiotiques en ambulatoire sont les infections urinaires et des voies respiratoires.¹ Les infections respiratoires basses comprennent la bronchite aiguë, l'exacerbation de la BPCO et la pneumonie. Hormis l'exacerbation sévère de la BPCO, seule la pneumonie bactérienne, qui ne représente que 5 à 10% des cas, justifie une antibiothérapie.² L'identification des patients nécessitant une antibiothérapie est un véritable défi pour les praticiens car la présentation clinique est similaire.³

Pour cette raison, les infections respiratoires basses sont l'une des causes les plus fréquentes de prescription inappropriée d'antibiotiques.^{1,2,4} Les marqueurs biologiques de l'inflammation ont été utilisés pour mieux identifier les patients qui présentent une pneumonie bactérienne et guider une prescription d'antibiotiques. La CRP et la procalcitonine (PCT) sont les deux marqueurs les plus étudiés et utilisés en pratique clinique. Toutefois, les guidelines actuelles des sociétés européennes (ESCMID, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases) et américaines (IDSA/ATS, Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society) ne recommandent pas leur utilisation pour l'instauration d'un traitement antibiotique dans les infections respiratoires basses.^{2,5} Concernant les guidelines européennes, leur date de publication (2011) est antérieure aux études présentées dans notre article et leur actualisation pourrait mener à des changements de recommandations. Pour les américaines, la recommandation contre l'utilisation de la PCT (CRP non mentionnée) est uniquement basée sur deux publications, en milieu hospitalier, qui relèvent une sensibilité trop faible ainsi qu'un risque de manquer des diagnostics de pneumonie. Cette recommandation est très conservatrice, ne tient pas compte de nombreuses études actuellement disponibles, et ne correspond pas au contexte ambulatoire. Les guidelines de la Société suisse d'inféctiologie (SSI) ne mentionnent pas comme possible aide à la prescription d'antibiotiques.

Cet article propose une synthèse de l'utilisation de ces biomarqueurs comme moyen de diminuer la prescription d'antibiotiques dans les infections respiratoires basses en médecine de famille.

DESCRIPTION DES MARQUEURS BIOLOGIQUES (tableau 1)

CRP

La CRP est une protéine de la phase aiguë, qui s'élève de manière non spécifique lors d'inflammations.⁶ Elle est produite principalement au niveau hépatique mais aussi du tissu adipeux.⁷ Par sa capacité à lier certains phospholipides de la paroi cellulaire des cellules humaines et de certaines bactéries, la CRP participe à l'activité du système immunitaire inné. Elle permet l'activation du complément et de l'immunité humorale et cellulaire.^{5,8} Son expression est stimulée par l'interleukine 6 (IL-6), une cytokine pro-inflammatoire qui stimule la production des protéines de la phase aiguë. L'IL-6 est produite

^aService des maladies infectieuses, Département de médecine, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne, ^bDépartement de médecine de famille, Centre universitaire de médecine générale et santé publique, Unisanté, 1010 Lausanne, ^cCabinet médical Gare10, Avenue de la Gare 10, 1003 Lausanne

sebastien.vingerhoets@chuv.ch | yolanda.mueller@unisante.ch
baptiste.pedrazzini@unisante.ch | noemie.boillat@chuv.ch | loic.lhopitalier@gare10.ch

TABLEAU 1

Avantages et inconvénients des biomarqueurs CRP et PCT

PCT: procalcitonine; POCT: Point-of-Care Tests, examen pouvant être réalisé auprès du malade.

CRP	PCT
Avantages	
<ul style="list-style-type: none"> • Disponibilité • Remboursée • Sécurité • Prix bas 	<ul style="list-style-type: none"> • Spécificité • Seuil bien défini • Cinétique rapide • Sécurité
Inconvénients	
<ul style="list-style-type: none"> • Délais d'augmentation • Spécificité plus faible • Absence de seuil clair 	<ul style="list-style-type: none"> • Non remboursée • Prix élevé • Temps au résultat plus long (15-20 minutes)

par les macrophages et les monocytes en réponse aspécifique à des stimuli infectieux ou des dégâts cellulaires.⁶ Le pic plasmatique de la CRP est atteint après environ 48 heures et sa demi-vie est estimée à 19 heures.⁸

Procalcitonine

La PCT est un précurseur de la calcitonine dont la production est induite préférentiellement par l'inflammation lors d'infection bactérienne.⁹ Sa production est habituellement limitée à la thyroïde et aux tissus neuroendocriniens mais lors d'une inflammation, les cytokines interleukine 1 bêta (IL-1β), IL-6 et TNFα déclenchent son expression dans l'ensemble des cellules parenchymateuses. Sa maturation en calcitonine est limitée à la thyroïde et aux tissus neuroendocriniens et, de ce fait, l'inflammation mène à son accumulation.⁹ Les infections virales tendent à induire une production d'interféron gamma (IFN-γ) ayant pour effet une diminution de la production de PCT, ce qui explique sa spécificité pour les infections bactériennes.^{9,10} Le taux pic plasmatique de PCT est atteint après 8 heures et sa demi-vie est de 20 à 24 heures.¹¹

MÉTHODES D'ANALYSE, COMMERCIALISATION, REMBOURSEMENTS

Les méthodes analytiques utilisées en laboratoire pour la détection et la quantification de la CRP et de la PCT dérivent habituellement de la méthode des dosages immuno-enzymatiques.¹² Il s'agit d'une méthode consistant à détecter un antigène au moyen d'un anticorps spécifique puis, par adjonction d'un second anticorps réagissant au complexe immun (antigène + anticorps initial) et associé à une molécule de traçage, de produire un signal (par exemple, fluorescence). Ce signal est finalement mesuré et l'intensité est corrélée avec une concentration du substrat initial.¹³ Ces analyses peuvent être réalisées en laboratoire biomédical ou au chevet du malade (Point-of-Care Tests ou POCT).

Concernant la CRP, plusieurs POCT sont commercialisés et fournissent un résultat en quelques minutes, de nombreux médecins de famille sont déjà équipés. Pour la PCT, il y a également plusieurs POCT disponibles qui fournissent un résultat en quinze à vingt minutes. La CRP fait partie de la liste des analyses reconnues comme réalisables au cabinet du

praticien et donc remboursée par l'assurance-maladie de base obligatoire (LAMal (loi fédérale sur l'assurance-maladie)) avec une valorisation de 14,2 points (soit 14,20 francs suisses), alors que la PCT n'y figure pas et ne sera donc pas prise en charge par l'assurance-maladie si elle est réalisée hors du milieu hospitalier (25 francs suisses/cartouche test).

ÉTUDES DE VALIDATION ET DOMAINES D'APPLICATION
CRP

Il existe, à notre connaissance, trois études randomisées et contrôlées ayant évalué spécifiquement la CRP pour guider la prescription d'antibiotiques en ambulatoire pour les infections respiratoires basses¹⁴⁻¹⁶ (**tableau 2**). Elles montrent une diminution significative de la prescription d'antibiotiques chez les patients ayant bénéficié d'un dosage de la CRP, avec instructions relatives aux seuils à utiliser pour guider la prescription. Il n'y a pas de seuil bien défini de valeur de CRP (entre 40 et 100 mg/l) pour la prescription d'antibiotiques, mais les résultats sont homogènes entre les études et aucune ne relève d'augmentation des événements indésirables ni de la durée des symptômes liés à la diminution de l'utilisation des antibiotiques. Nous pouvons donc raisonnablement conclure que l'utilisation de la CRP permet de réduire de manière significative et sûre la prescription d'antibiotiques dans les infections respiratoires basses.¹⁵⁻¹⁷ Cependant, l'impact à long terme d'une intervention basée sur la CRP n'a pas été démontré. En effet, une année après l'implémentation d'un enseignement sur l'utilisation de la CRP, on observe un retour des prescriptions au niveau initial.¹⁸

Procalcitonine

Le bénéfice de l'utilisation de la PCT pour assister la prescription d'antibiotiques en cas d'infection respiratoire a été bien démontré, surtout chez les patients hospitalisés.^{19,20} Trois études randomisées et contrôlées ont évalué l'impact de la PCT sur la prescription d'antibiotiques en milieux ambulatoires,²¹⁻²³ dont deux d'entre elles en Suisse (**tableau 2**). On constate une réduction significative de la prescription d'antibiotiques, sans impact sur la sécurité pour les patients ou leur bien-être. Le même seuil de 0,25 µg/l est employé pour guider la prescription donnant une valeur claire et reproductible entre les études pour son utilisation. Néanmoins, les critères d'inclusion sont divergents entre les études et dans l'une d'entre elles, seulement la PCT était mesurée au cabinet médical par POCT.

Il s'agit de l'étude UltraPro, une étude suisse, qui s'est déroulée de septembre 2018 à mars 2020, en collaboration avec des médecins généralistes des cantons de Vaud et de Berne. Cette étude prospective randomisée visait à évaluer comme critère de jugement primaire la prescription d'antibiotiques à 28 jours.

L'étude a attribué les médecins enrôlés (60 au total) à 3 groupes. Un groupe contrôle, un PCT dans lequel un appareil POCT était fourni avec la recommandation de ne pas prescrire d'antibiotique si la valeur mesurée était inférieure à 0,25 µg/l, et finalement un «UltraPro» qui utilisait un

TABLEAU 2 Principales études randomisées et contrôlées relatives à l'utilisation de la CRP ou de la PCT

Le tableau résume les principales études randomisées contrôlées ayant évalué l'utilisation de la CRP ou de la PCT pour la prescription d'antibiotiques dans le contexte d'infections respiratoires au cabinet de famille. Dans ce tableau, la colonne «effet» compare la proportion de patients ayant reçu un traitement d'antibiotiques entre les groupes contrôle et avec interventions.

^aGroupes intervention.

IVRI: infection des voies respiratoires inférieures; IVRS: infection des voies respiratoires supérieures; PCT: procalcitonine.

Références	Année	Lieux	Nombre de patients (cabinets)	Critères d'inclusion	Intervention	Seuils biomarqueurs	Effet (diminution de la prescription)	Événements indésirables	Durée médiane des symptômes	Commentaires
Cals et coll., ¹⁵	2009	Royaume-Uni	431 (40)	<ul style="list-style-type: none"> Toux depuis < 28 jours et 1 symptôme focal et 1 symptôme général 	<ul style="list-style-type: none"> Contrôle CRP Entretiens CRP + entretiens 	<ul style="list-style-type: none"> CRP < 20 mg/l: pas d'antibiotique recommandé CRP 21-50 mg/l: éviter les antibiotiques CRP 51-100 mg/l: considérer réévaluation précoce avec prescription dans un second temps CRP > 100 mg/l: antibiotiques recommandés 	<ul style="list-style-type: none"> 53% contrôle 31% groupe CRP^a 27% groupe entretiens^a 23% groupe CRP + entretiens^a 	Pas de différence	<ul style="list-style-type: none"> 22 jours, pas de différence entre les groupes 	Recrutement uniquement en hiver Prescription à l'inclusion
Little et coll., ¹⁴	2013	Angleterre, Pays de Galles, Belgique, Pays-Bas, Espagne et Pologne	4264 (246)	<ul style="list-style-type: none"> > 18 ans et Première consultation pour toux depuis < 28 jours ou Suspicion d'infection respiratoire basse par le praticien 	<ul style="list-style-type: none"> Contrôle CRP CRP + entretiens 	<ul style="list-style-type: none"> CRP < 20 mg/l: pas d'antibiotique recommandé CRP 20-40 mg/l: appréciation clinique CRP > 40 mg/l: antibiotiques recommandés 	<ul style="list-style-type: none"> 33% groupe CRP^a (vs 48% contrôle) 36% groupe combiné^a (vs 45% contrôle) 	Pas de différence	<ul style="list-style-type: none"> 5 jours groupe CRP (vs 5 jours groupe contrôle) 5 jours groupe combiné (vs 6 jours groupe contrôle) 	Effet non prolongé dans le temps ¹⁸
Butler et coll., ¹⁶	2019	Royaume-Uni	653 (86)	<ul style="list-style-type: none"> > 40 ans et BPCO connue et ≥ 1 critère d'Anthoni-sen 	<ul style="list-style-type: none"> Contrôle CRP 	<ul style="list-style-type: none"> CRP < 20 mg/l: pas d'antibiotique recommandé CRP 20-40 mg/l: appréciation clinique CRP > 40 mg/l: antibiotiques recommandés 	<ul style="list-style-type: none"> 79,7% groupe contrôle 59,1% groupe CRP^a 	Pas de différence	Pas spécifiée, mais score obtenu par questionnaire clinique de BPCO similaire entre groupes	BPCO uniquement, prescription mesurée à 28 jours
Briel et coll., ²¹	2008	Suisse	458 (53)	<ul style="list-style-type: none"> > 18 ans et Infection respiratoire clinique et Volonté de prescrire les antibiotiques 	<ul style="list-style-type: none"> Contrôle PCT 	<ul style="list-style-type: none"> PCT < 0,25 µg/l: pas d'antibiotique recommandé PCT ≥ 0,25 µg/l: antibiotiques recommandés 	<ul style="list-style-type: none"> 97% groupe contrôle 25% groupe PCT^a 	Pas de différence	<ul style="list-style-type: none"> 8,7 jours groupe contrôle 8,6 jours groupe PCT 	Non-infirmité, IVRS et IVRI, volonté initiale de prescription
Burkhardt et coll., ²²	2010	Allemagne	550 (45)	<ul style="list-style-type: none"> > 18 ans et Infection respiratoire clinique 	<ul style="list-style-type: none"> Contrôle PCT 		<ul style="list-style-type: none"> 36,7% groupe contrôle 21,5% groupe PCT^a 	Pas de différence	<ul style="list-style-type: none"> 9 jours groupe contrôle 9 jours groupe PCT 	Non-infirmité, toutes les infections respiratoires, prescription mesurée à 28 jours
L'hôpitalier et coll., ²³	2020	Suisse	469 (60)	<ul style="list-style-type: none"> > 18 ans et Toux < 21 jours et Fièvre > 4 jours ou Dyspnée ou Tachypnée ou Auscultation anormale 	<ul style="list-style-type: none"> Contrôle PCT PCT + ultrason pulmonaire 		<ul style="list-style-type: none"> 69% groupe contrôle 43% groupe PCT^a 40% groupe PCT + ultrason pulmonaire^a 	Pas de différence	<ul style="list-style-type: none"> -6,7 jours groupe contrôle -7,3 jours groupe PCT 7,9 jours groupe PCT + ultrason^a Pas de différence dans la durée de la limitation des activités 	Prescription mesurée à 28 jours, pas de bénéfice additionnel de l'ultrason pulmonaire

algorithme combinant une mesure de la PCT avec recommandation identique au groupe précédent mais associé à un ultrason pulmonaire effectué par le généraliste, si la valeur de PCT était supérieure ou égale à 0,25 µg/l. La prescription d'antibiotiques était alors réservée, dans ce groupe, à l'association d'une PCT supérieure à 0,25 µg/l et d'une consolidation identifiable par échographie. Les résultats de cette étude ont démontré une diminution significative de la prescription d'antibiotiques lors de l'utilisation de la PCT par rapport au groupe contrôle. Les résultats du groupe «UltraPro» ne montraient en revanche pas de différence significative avec le groupe PCT, suggérant l'absence de bénéfice ajouté de l'échographie pulmonaire. Une analyse économique a montré un coût similaire entre l'utilisation de la PCT et les soins habituels (Meier A, en préparation).

Comparaison procalcitonine et CRP

Au final, il semble que les deux marqueurs biologiques bénéficient d'évidence satisfaisante pour la prise en charge ambulatoire des infections respiratoires basses. Concernant leur comparaison, plusieurs études et méta-analyses ont été réalisées, mais ne parviennent pas à établir de clair avantage de l'un ou l'autre marqueur (ou peut-être un léger bénéfice pour la PCT). Ces méta-analyses observent toutefois que les résultats entre les marqueurs sont parfois inhomogènes (élévation de l'un et pas de l'autre) et relèvent la nécessité d'études supplémentaires pour répondre à cette question.^{11,24,25} Il n'existe pas non plus de données relatives à l'utilisation concomitante des deux marqueurs. Nous relevons que dans l'étude UltraPro, une mesure de la CRP a été effectuée chez 33,9% des participants, ce qui pourrait suggérer un éventuel bénéfice accru de l'utilisation de la PCT. Cependant, ces résultats doivent être confirmés par une étude d'implémentation qui permettrait d'évaluer l'impact de l'introduction de la PCT dans la pratique clinique en dehors d'un essai clinique.

CONCLUSION

Les médecins de famille sont fréquemment confrontés aux infections respiratoires basses dont l'étiologie bactérienne est difficile à établir. Cette situation mène à des prescriptions inadaptées d'antibiotiques qui contribuent à l'émergence de résistances. Au cabinet médical, l'utilisation des biomarqueurs

comme la CRP et la PCT permet de réduire la prescription d'antibiotiques sans majoration des complications.

La PCT a l'avantage d'une cinétique plus rapide ainsi que d'une meilleure spécificité pour les infections bactériennes.¹¹ De plus, le seuil de 0,25 µg/l pour la prescription est bien établi et elle a été étudiée dans le contexte local.²³ Toutefois, son prix est plus élevé que celui de la CRP et l'examen n'est pour le moment pas remboursé par l'assurance de base. Cela pourrait changer prochainement suite à l'expiration récente du brevet sur la PCT. La CRP a également démontré son efficacité dans la réduction de la prescription d'antibiotiques mais les seuils sont moins bien définis. Elle a en revanche l'avantage d'être mieux établie pour les analyses biomédicales, avec de nombreux POCT à disposition et à des prix plus bas.

L'étude locale récente (UltraPro) montrant une réduction des prescriptions d'antibiotiques avec l'utilisation de la PCT dans un environnement où celle de la CRP est fréquente pourrait suggérer un bénéfice supplémentaire de la PCT. Nous espérons que ces résultats permettront de soutenir une implémentation de la PCT en Suisse pour l'indication qui a été étudiée (infections respiratoires basses). Un suivi de l'impact d'une telle implémentation sur l'utilisation des antibiotiques sera alors indispensable.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les infections respiratoires basses sont l'une des causes principales de prescription inappropriée d'antibiotiques
- La pneumonie bactérienne est la seule pathologie des infections respiratoires basses nécessitant une antibiothérapie empirique
- La CRP et la procalcitonine sont toutes deux utilisables en pratique clinique pour assister la prescription d'antibiotiques lors d'infections respiratoires basses et ont été reconnues comme moyens efficaces et sûrs pour diminuer la prescription inappropriée d'antibiotiques

1 Plüss-Suard C, Perisa D, Kronenberg A. Swiss Antibiotic Resistance Report 2020. Usage of Antibiotics and Occurrence of Antibiotic Resistance in Bacteria from Humans and Animals in Switzerland. In: Office. FOOPHaFFSaV, editor. Antibacterial prescribing in the outpatient setting: results from a sentinel network of physicians (Sentinella network), Switzerland, p. 51-2. www.anresis.ch/publication-category/anresis-publications/2020

2 Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the Management of Adult Lower Respiratory Tract Infections—Full Version. *Clin Microbiol Infect* 2011;17(Suppl.6):E1-59.

3 Metlay JP, Kapoor WN, Fine MJ. Does this Patient Have Community-Acquired

Pneumonia? Diagnosing Pneumonia by History and Physical Examination. *Jama* 1997;278:1440-5.

4 Schappert SM, Burt CW. Ambulatory Care Visits to Physician Offices, Hospital Outpatient Departments, and Emergency Departments: United States, 2001-02. *Vital Health Stat* 13 2006:1-66.

5 Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-Acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200:e45-67.

6 Gabay C, Kushner I. Acute-Phase Proteins and Other Systemic Responses to Inflammation. *N Engl J Med* 1999;340:448-54.

7 Tillett WS, Francis T. Serological Reactions in Pneumonia with a Non-Protein Somatic Fraction of Pneumococcus. *J Exp Med* 1930;52:561-71.

8 Pepys MB, Hirschfield GM. C-Reactive Protein: A Critical Update. *J Clin Invest* 2003;111:1805-12.

9 Becker KL, Snider R, Nylen ES. Procalcitonin in Sepsis and Systemic Inflammation: A Harmful Biomarker and a Therapeutic Target. *Br J Pharmacol* 2010;159:253-64.

10 Self WH, Balk RA, Grijalva CG, et al. Procalcitonin as a Marker of Etiology in Adults Hospitalized with Community-Acquired Pneumonia. *Clin Infect Dis* 2017;65:183-90.

11 Limper M, de Kruijff MD, Duits AJ, Brandjes DP, van Gorp EC. The Diagnostic

Role of Procalcitonin and Other Biomarkers in Discriminating Infectious from Non-Infectious Fever. *J Infect* 2010;60:409-16.

12 Samsudin I, Vasikaran SD. Clinical Utility and Measurement of Procalcitonin. *Clin Biochem Rev* 2017;38:59-68.

13 Cox KL, Devanarayan V, Kriauciunas A, et al. Immunoassay Methods. In: *Assay Guidance Manual*. Bethesda: Eli Lilly & Company and the National Center for Advancing Translational Sciences, 2004.

14 *Little P, Stuart B, Francis N, et al. Effects of Internet-Based Training on Antibiotic Prescribing Rates for Acute Respiratory-Tract Infections: A Multinational, Cluster, Randomised, Factorial, Controlled Trial. *Lancet* 2013;382:1175-82.

15 *Cals JWL, Butler CC, Hopstaken RM,

- Hood K, Dinant GJ. 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;338:b1374.
- 16 **Butler CC, Gillespie D, White P, et al. C-Reactive Protein Testing to Guide Antibiotic Prescribing for COPD Exacerbations. *N Engl J Med* 2019;381:111-20.
- 17 Cals JW, Hopstaken RM, Butler CC, et al. Improving Management of Patients with Acute Cough by C-Reactive Protein Point of Care Testing and Communication Training (IMPACT): Study Protocol of a Cluster Randomised Controlled Trial. *BMC Fam Pract* 2007;8:15.
- 18 Little P, Stuart B, Francis N, et al. Antibiotic Prescribing for Acute Respiratory Tract Infections 12 Months after Communication and CRP Training: A Randomized Trial. *Ann Fam Med* 2019;17:125-32.
- 19 Schuetz P, Wirz Y, Sager R, et al. Procalcitonin to Initiate or Discontinue Antibiotics in Acute Respiratory Tract Infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;10:CD007498.
- 20 Schuetz P, Wirz Y, Sager R, et al. Effect of Procalcitonin-Guided Antibiotic Treatment on Mortality in Acute Respiratory Infections: A Patient Level Meta-Analysis. *Lancet Infect Dis* 2018;18:95-107.
- 21 *Briel M, Schuetz P, Mueller B, et al. Procalcitonin-Guided Antibiotic Use vs a Standard Approach for Acute Respiratory Tract Infections in Primary Care. *Arch Intern Med* 2008;168:2000-7; discussion 2007-8.
- 22 *Burkhardt O, Ewig S, Haagen U, et al. Procalcitonin Guidance and Reduction of Antibiotic Use in Acute Respiratory Tract Infection. *Eur Respir J* 2010;36:601-7.
- 23 **Lhopitallier L, Kronenberg A, Meuwly JY, et al. Procalcitonin and Lung Ultrasonography Point-of-Care Testing to Determine Antibiotic Prescription in Patients with Lower Respiratory Tract Infection in Primary Care: Pragmatic Cluster Randomized Trial. *BMJ* 2021;374:n2132.
- 24 Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum Procalcitonin and C-Reactive Protein Levels as Markers of Bacterial Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Infect Dis* 2004;39:206-17.
- 25 Meili M, Kutz A, Briel M, et al. Infection Biomarkers in Primary Care Patients with Acute Respiratory Tract Infections-Comparison of Procalcitonin and C-Reactive Protein. *BMC Pulm Med* 2016;16:43.

* à lire
** à lire absolument