

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2024

N° 25

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

VARADARASSOU Surendhar

Présentée et soutenue publiquement le **05 JUIN 2024**

**EVALUATION MEDICO-ECONOMIQUE DE LA MISE EN PLACE DE LA CRP EN
BIOLOGIE DELOCALISEE AUX URGENCES PEDIATRIQUES DU CHU D'ORLEANS**

JURY

Président : Pr Claire POUPLARD, PU-PH laboratoire d'hématologie-hémostase CHU de Tours

Membres : Dr Éric PIVER, MCU-PH laboratoire de biochimie CHU de Tours

Dr Thomas FRANCIA, PH laboratoire de biochimie CHU d'Orléans

Pr Christian ANDRES, PU-PH laboratoire de biochimie CHU de Tours

Dr Lolita LEGUAY, PH service des urgences pédiatriques CHU d'Orléans

ANNEE : 2023 - 2024

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAudeau, Mme Claire POUPLARD, Mme Audrey OUDIN

ENSEIGNANTS

14 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAIE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIONNEUSE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAudeau	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUE & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITE

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	IMMUNOLOGIE

35 MAÎTRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE & TOXICOLOGIE
BOUVIN-PLY	Mélanie	MICROBIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIONNEUSE
DELAIE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIONNEUSE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE

JUSTE	Matthieu	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
LAIJOIE	Laurie	IMMUNOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
ODIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SAHLI	Ramla	PHARMACOGNOSIE
SIEROCKI	Pierre	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

1 MAST

CAMUS GABRIEL

Mathilde

Filière Officine

4 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE
VEYRAT DUREBEX	Charlotte	BIOCHIMIE CLINIQUE

4 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

BOULARD	Pierre	IMMUNOLOGIE
DOUEZ	Emmanuel	PHARMACIE GALENIQUE
POUPIN	Pierre	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
TULOUP	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

1 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

KICHOU	Hichem	CHIMIE ANALYTIQUE
--------	--------	-------------------

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

1 contrat d'enseignement

GERBIER (contrat	Soledad	ANGLAIS
------------------	---------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date : 05/06/24

L'étudiant
VARADARASSOU Surendhar

Le Doyen de la Faculté
Professeur Denys BRAND

1 REMERCIEMENTS

A mes deux co-directeurs de thèse Dr Thomas FRANCIA et Dr Eric PIVER,

Je tenais à vous exprimer toute ma gratitude pour votre soutien et votre encadrement bienveillant tout au long de ce parcours. Grâce à vos conseils avisés, j'ai pu développer mes compétences et approfondir mes connaissances de manière significative. Votre capacité à stimuler la réflexion critique et à encourager l'innovation m'a permis de m'améliorer et d'atteindre des résultats dont je suis fier. Je tiens également à souligner l'atmosphère collaborative que vous avez instaurée. Votre capacité à favoriser l'échange d'idées et à promouvoir la diversité des perspectives a enrichi mon expérience et m'a permis de m'épanouir sur le plan professionnel.

Enfin, je souhaite vous remercier pour votre confiance inébranlable en mes capacités et votre soutien constant. C'est avec une profonde reconnaissance que je termine cette étape de mon cursus. Merci encore pour tout ce que vous avez fait pour moi.

Je remercie Professeur Claire POUPLARD, de m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider ce jury. Mes remerciements vont également au Professeur Christian ANDRES et au Dr Lolita LEGUAY, pour avoir accepté de juger ce travail et de me faire l'honneur de siéger dans ce jury.

Mention spéciale pour Thomas,

Je tiens à te remercier pour le projet de DES que tu m'as proposé lorsque j'étais encore bébé interne, et pour ton encouragement à en faire ma thèse d'exercice, même sur un sujet que je ne connaissais pas du tout au départ. Ton engagement et ton soutien tout au long de mon parcours d'interne ont été inestimables. Tu m'as appris énormément de choses, tant sur le plan professionnel que personnel, au fil de toutes nos discussions. Merci pour la bonne ambiance que tu installes au laboratoire, toutes les rigolades et pause-café mouvementées.

Merci encore pour tous ce que tu fais. Tu es un mentor incroyable et je suis reconnaissant d'avoir eu l'opportunités de travailler avec toi.

P.S : Il nous reste encore à aller siroter des cocktails sur la plage de Saint-Malo.

Mention spéciale pour les laboratoires de biochimie et d'hématologie du CHU d'Orléans,

Merci à Laurence GOT, Julie BOIS-MAUBLANC, Benoit DELAMARE de m'avoir accueillie chaleureusement dans votre service. Ce stage restera inoubliable pour tous les bons moments passés à vos côtés et avec mon co-interne Quentin avec qui nous avons fait les 400 coups en stage (tout en restant sérieux sur le travail bien évidemment !).

Merci à Eric LEGAC, Thomas BRUNGS, Julien DECKER, Sandrine LEMOINE, et Sylvain RENAULT qui m'ont tous encadrés dans mon apprentissage, chacun à leur manière en contribuant à l'amélioration de mon travail et connaissances en hématologie. Les après-midis au moelle étaient très sympathiques et rythmés d'anecdotes.

Un énorme merci à tous les techniciens de biochimie et d'hématologie ! Nous avons passé tellement de temps ensemble, et grâce à vous, le travail a pris une toute autre dimension. Votre bonne humeur et votre esprit d'équipe ont rendu le travail tellement plus agréable. Sans cette ambiance détendue et cette collaboration, les journées de boulot n'auraient pas du tout la même saveur. Merci pour tout ce que vous apportez au quotidien !

Mention spéciale pour mes co-internes tourangeaux,

Je tiens également à remercier l'ensemble de mes co-internes tourangeaux, en particulier Julie, Pauline, Clara : la team synergie négative de troutrou, pour tous les bons moments passés ensemble. Il ne faut plus jamais nous mettre ensemble en stage, sinon ça serai le chaos absolu !!!

Merci à Quentin, d'avoir rendu le stage de biochimie encore plus agréable. Entre les électrophorèses des protéines, les validations biologiques, les vidéos YouTube, et les bêtises en salle de pause, je suis content d'avoir partagé ces péripéties inoubliables avec toi.

Et bien sûr, merci à mon colocataire de toujours Alexandre, ma mère adoptive. C'était 1 an et demi de conversations, de rigolades, de jeux-vidéo et pleins d'autres aventures. P.S : Merci d'avoir nettoyer l'appartement à chaque fois à ma place, et quand tu veux pour te mettre une défaite de plus sur FIFA.

Mention spéciale à ma famille et amis,

Merci à mes parents et mon frère, sans qui je ne serai jamais arrivé jusque-là. Merci de votre soutien sans faille dans tous les projets que j'entreprends, durant mes études, durant mes hauts et mes bas.

Merci à mes meilleurs amis Kamel, Shyam et Vishnou (et leurs femmes maintenant), d'avoir toujours été là pour moi. Malgré la distance nos relations sont restés inchangés depuis les nombreuses années qu'on se côtoie. J'ai hâte d'être le tonton cool pour vos gosses !

Merci à Bruno, Ferhat, Valentin, Dan et Abanob, mes compagnons de fac et du concours de l'internat . C'est grâce à nos séances de révisions intensives (rarement) à la BU que je me retrouve interne. Sans oublier tous les dossiers accumulés depuis la P2 ; #Erythropoïétine.

P.S : J'attends toujours pour le projet du nouvel an au Ski, et l'achat de la voiture de Dan depuis 2018.

Mention très spéciale à Abisha,

Le meilleur des remerciements pour la personne la plus spéciale à mon cœur. Je ne saurai te remercier assez pour tous ce que tu fais pour moi, pour tout l'amour que tu m'apportes. Tu es une personne vraiment exceptionnelle, et je suis admiratif de la façon dont tu fais briller la vie de ceux qui t'entourent. Vivement le futur à tes cotés et d'explorer ensemble tout ce que l'avenir nous réserve.

2 TABLE DES MATIERES

1	REMERCIEMENTS	4
2	TABLE DES MATIERES	7
3	LISTE DES FIGURES.....	9
4	LISTE DES TABLEAUX	10
5	LISTE DES ABREVIATIONS	11
6	INTRODUCTION	13
6.1	BIOLOGIE DELOCALISEE.....	13
6.1.1	DEFINITION	13
6.1.2	PLACE DE LA BIOLOGIE DELOCALISEE	16
6.1.3	BIOLOGIE DELOCALISEE EN FRANCE.....	17
6.2	ETUDE MEDICO-ECONOMIQUE.....	18
6.2.1	DEFINITION	18
6.2.2	OBJECTIF DE L'ETUDE MEDICO-ECONOMIQUE (EME).....	18
6.3	PROTEINE C-REACTIVE (CRP).....	20
6.3.1	DECOUVERTE ET STRUCTURE	20
6.3.2	ROLES MULTIPLES DE LA CRP	21
6.3.3	INTERET DE LA CRP DANS LA DEMARCHE DIAGNOSTIQUE DE L'INFLAMMATION.....	23
7	OBJECTIF DE L'ETUDE	26
8	MATERIELS ET METHODES	27
8.1	ANALYSEUR	27
8.1.1	AFINION 2®	27
8.1.2	MISE EN PLACE DE L'AUTOMATE.....	30
8.2	POPULATION A L'ETUDE.....	34
8.3	RECUEIL DES DONNEES	35
8.4	STATISTIQUES.....	36
9	RESULTATS.....	37
9.1	ANALYSES DES PERFORMANCES DE L'AUTOMATE	37
9.2	COMPARAISON DE METHODES.....	39
9.3	CARACTERISTIQUES DES POPULATIONS DE L'ETUDE.....	41
9.4	EVALUATION DE L'IMPACT DE LA CRP DELOCALISEE AUX URGENCES PEDIATRIQUES.....	42
9.4.1	IMPACT SUR LA DUREE DES CONSULTATIONS SELON LA VALEUR DE LA CRP	44

9.4.2	IMPACT SUR LA PRESERVATION DU CAPITAL VEINEUX SELON LA VALEUR DE LA CRP	45
9.4.3	IMPACT SUR LE COUT DES EXAMENS BIOLOGIQUES SELON LA VALEUR DE LA CRP	47
10	DISCUSSION	48
11	CONCLUSION	51
12	BIBLIOGRAPHIE.....	52
13	ANNEXES.....	55

3 LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Diagramme sur les différentes situations rencontrés lors d'une analyse cout-efficacité (12).....	19
Figure 2 : Structure pentamérique d'une molécule de CRP (27).	21
Figure 3 : Cinétique de croissance et décroissance de la CRP et d'autres paramètres de l'inflammation (fibrinogène et vitesse de sédimentation VS) (29).....	24
Figure 4 : Automate Afinion® 2 et ces cassettes de dosage de la CRP, Hb1Ac, bilan lipidique et ACR.	27
Figure 5 : Notice fournisseur : description de la cassette de dosage et de la fonction/composition de chaque compartiment.....	28
Figure 6 : Formule de calcul du coefficient de variation (40).....	32
Figure 7 : Formule de calcul de l'incertitude de mesure selon la méthode CIQ/EEQ (41).....	33
Figure 8 : Comparaison des concentrations de CRP mesurés sur Architect et Afinion ; (A) Droite de régression linéaire et tableau des valeurs ; (B) Diagramme des différences (limites définies par les normes de la SFBC)(43).	40
Figure 9 : Durée moyenne (en minutes) des consultations aux urgences pédiatriques en 2019 et 2022 dans les différents groupes de CRP.	44
Figure 10 : Nombre moyen d'exams complémentaires demandés par patient aux urgences pédiatriques en 2019 et 2022 dans les différents groupes de CRP.....	45
Figure 11 : Nombre moyen de prélèvements supplémentaires demandés par patient aux urgences pédiatriques en 2019 et 2022 dans les différents groupes de CRP.....	46
Figure 12 : Coût moyen des examens biologiques en euros et en B par patient aux urgences pédiatriques en 2019 et 2022 dans les différents groupes de CRP.....	47

4 LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Liste non exhaustive des examens de biologie délocalisée d'urgence (7).	15
Tableau II : Réponses cellulaires à l'activation des récepteurs à la CRP selon l'isoforme pCRP (pentamérique CRP = nCRP) ou mCRP et selon la localisation du récepteur (28).....	22
Tableau II : Données de l'étude de répétabilité de la CRP sur Afinion 2® avec 10 valeurs de CIQ commerciaux par niveaux de contrôle.	37
Tableau III : Données de l'étude de reproductibilité/fidélité intermédiaire de la CRP sur Afinion 2® avec 33 valeurs de CIQ commerciaux par niveaux de contrôle.....	37
Tableau IV : Données de l'évaluation de l'exactitude de la méthode de la CRP Afinion 2® avec 15 valeurs des évaluations externes de qualités (EEQ) Probioqual.	38
Tableau V : Données des incertitudes de mesures calculées par méthode CIQ/EEQ, sur les niveaux 1 et 2 de la CRP sur Afinion 2®.	38
Tableau VI : Données des paramètres de pente b, de l'ordonnée à l'origine a et du coefficient de corrélation pour le test de Student.....	40
Tableau VII : Description et comparaison des populations de patients 2019 et 2022 selon leur âge, sexe et valeurs de CRP.....	41
Tableau VIII : Evaluation de l'impact de la CRP délocalisée sur la durée de consultations, le nombre d'examens complémentaires, le nombre de prélèvements supplémentaires et le cout des examens biologiques (en euros et en B).	43

5 LISTE DES ABREVIATIONS

ACR : Ratio Albumine-créatine

C/EBP β : Enhancer binding protein β

C/EBP δ : Enhancer binding protein δ

CHU : Centre hospitalier universitaire

CIQ : Contrôle interne de qualité

CME : Commission médicale d'établissement

COFRAC : Comité française d'accréditation

CRP : Protéine C-Réactive

CRPv : CRP velocity

CV : Coefficient de variation

DIM : Département d'information médicale

EBMD : Examen de biologie médicale délocalisée

eCRPv : Estimated CRP velocity

EFLM : European federation of clinical chemistry and laboratory medicine

EME : Evaluation médico-économique

GIMABDO : Groupe institutionnel multidisciplinaire des analyses de biologie délocalisée d'Orléans

HAS : Haute autorité de santé

IL-1 β : Interleukine-1 β

IL-6 : Interleukine 6

ISO : International standardization organization

LBM : Laboratoire de biologie médicale

mCRP : Monomère de CRP

NABM : Nomenclature des actes de biologie médicale

nCRP : Native CRP

NO : Monoxyde d'azote

pCRP : pentamérique CRP

PCT : Procalcitonine

SFBC : Société française de biologie clinique

SH-GTA : Santé humaine- guide technique d'accréditation

SIL : Système d'information du laboratoire

SMUR : Structures mobiles d'urgences et de réanimation

TNF : Tumor necrosis factor

USIC : Unité de soins intensifs cardiaques

WBC : White blood cells

6 INTRODUCTION

6.1 BIOLOGIE DELOCALISEE

6.1.1 DEFINITION

D'après l'ordonnance n° 2010-49 du 13 janvier 2010 relative à la biologie médicale (1), les examens de biologie médicale délocalisés (EBMD) sont des examens de biologie médicale, dont la phase analytique est réalisée à proximité du patient, en dehors des locaux du laboratoire de biologie médicale, au sein d'établissements de soins publics ou privés et par du personnel extérieur au laboratoire. Le résultat rendu peut entraîner une éventuelle modification des soins prodigués au patient (2).

L'arrêté du 13 août 2014 précise les autres professionnels de santé hors biologiste médical pouvant être habilités à réaliser des EBMD (3) :

- Les médecins ;
- Les chirurgiens-dentistes ;
- Les sage-femmes ;
- Les infirmiers ;
- Les techniciens de laboratoire médical titulaires du certificat de capacité pour effectuer des prélèvements sanguins ;
- Les manipulateurs d'électroradiologie médicale.

Les lieux de réalisation des EBMD hors établissements de soin sont (3) :

- Les cabinets médicaux et les cabinets de sage-femmes ;
- Les cabinets d'infirmiers ;
- Les cabinets de chirurgie dentaire ;
- Le lieu d'intervention d'aide médicale urgente sur une personne justifiant des soins immédiats ;
- Les véhicules sanitaires lors d'un transport sanitaire médicalisé, en cas d'urgence ;
- Les lieux d'exercice du service de santé au travail ;

- Les centres de santé ;
- Les maisons de naissance ;
- Les établissements ou services médico-sociaux ;
- Les hôpitaux d'instruction des armées, les services médicaux d'unité et les centres médicaux des armées ;
- Les centres de rétention administrative.

Les EBMD sont soumis à l'accréditation conformément à la nouvelle norme ISO 15189:2022 de l'Organisation internationale de normalisation (ISO). Cette norme intègre à la fois la norme ISO 15189:2012 et la norme ISO 22870:2016, spécifiquement dédiée à la biologie délocalisée. Cette dernière encadre les EBMD dans son intégralité, elle couvre la sélection du dispositif, la mise en place d'un système de management qualité, l'implantation de l'automate, le suivi du cycle de vie du dispositif, la gestion des ressources humaines et des formations-habilitations du personnel, le suivi par des indicateurs qualités, la gestion des risques et également le retrait du dispositif (4).

En Europe, la biologie délocalisée est en pleine croissance. En 2017, le marché des EBMD en Europe est estimé à 5,902 milliards de dollars US et devrait atteindre les 10,256 milliards d'ici 2024, avec un taux de croissance annuel de 9,82%. Cette augmentation peut s'expliquer par le vieillissement de la population, la promotion des soins ambulatoires des maladies chroniques par exemple et surtout l'amélioration des performances analytiques des automates de biologie délocalisée (5).

En 2020, la pandémie du Covid-19, causée par le virus Sars-CoV2 a mis en évidence l'importance grandissante de la biologie délocalisée. Face à un afflux important de patients dans les services d'urgences hospitaliers, une vaste campagne de dépistage nationale a été mise en place. La gazométrie délocalisée, aux urgences, dans les unités de réanimation médicale a contribué à améliorer le parcours de soins des patients (6). Au cours des années avec les progrès technologiques, un grand nombre d'analyses ont été développées en biologie délocalisée. En biochimie avec le dosage de l'ionogramme, l'HbA1c, la CRP, le glucose, le lactate, la troponine hypersensible ou en hématologie-hémostase avec l'INR, l'hémoglobine, la mesure des temps de coagulation (Activated clotting time, Thromboélastogramme).

Enfin en microbiologie de nombreux tests PCR ont été développés pour la recherche de virus et de bactéries.

Domaine	Examens
Biochimie	Gaz du sang Lactates Glucose Créatinine Albumine Bilirubine totale Ionogramme(Na,K,Cl) Troponine NT-Pro-BNP Calcium CRP Procalcitonine Beta hCG Bilan lipique
Hématologie	Hémoglobine Numération
Hémostase	TP INR Thromboélastogramme D-Dimères
Toxicologie	Carboxyhémoglobine Méthémoglobine
Microbiologie	PCR Grippe, VRS et Sars-COV-2

Tableau I : Liste non exhaustive des examens de biologie délocalisée d'urgence (7).

6.1.2 PLACE DE LA BIOLOGIE DELOCALISEE

Les stratégies de remboursement des examens biologiques reposent sur la complexité du test, qui peut être résumée par le coût des réactifs et ressources nécessaires pour effectuer le test. On pourrait dire que cette approche a engendré le modèle commercial prédominant dans les laboratoires, où la rémunération dépend du coût par test, ce qui encourage à réaliser davantage de tests pour maintenir l'activité. Cela a conduit à une explosion de l'automatisation des tests afin d'augmenter la productivité. La valeur des tests est alors considérée dans le contexte de leur coût plutôt que de leur impact sur les résultats de santé (8).

Dans la littérature, l'évaluation de l'impact des nouvelles technologies dans les soins de santé se concentre généralement sur trois critères principaux : 1) l'impact sur les résultats pour le patient, 2) l'impact sur le parcours de soins et 3) l'impact sur l'utilisation des ressources.

La biologie délocalisée peut entraîner une modification de la prise en charge médicale permettant une prise de décision rapide. Les EBMD ont le potentiel de changer le parcours de soins et de réaliser d'importantes économies dans l'utilisation des ressources, par exemple en réduisant les admissions aux urgences, les hospitalisations et la durée du séjour, ainsi qu'en permettant de dispenser davantage de soins à proximité du domicile (8).

La biologie délocalisée demeure encore peu déployée en France, du fait notamment d'une réglementation encore très contraignante, des réticences à l'évolution des pratiques organisationnelles et d'une culture du dépistage et du diagnostic encore trop peu développée. Une étude menée par le Syndicat de l'Industrie du Diagnostic In Vitro (SIDIV) en 2015 a permis de mettre en lumière que le nombre d'examens de biologie médicale autorisés à être réalisés hors des laboratoires de biologie en France était relativement faible comparé à ses voisins européens (7).

Depuis des décennies, le nombre et la diversité des équipements de biologie délocalisée ne cessent d'augmenter. Par exemple, son utilisation aux États-Unis a un taux de croissance de 15% par an. La biologie délocalisée a un marché beaucoup plus large aux États-Unis, puisqu'elle est positionnée chez le médecin généraliste, dans les hôpitaux, et en pharmacies.

Elle est également déployée sur le terrain (lors des accidents de la route par exemple), dans les ambulances, et aussi chez le patient (9). En France, il n'est pas possible actuellement de positionner la biologie délocalisée chez le patient car ces tests sont soumis à une réglementation et un contrôle qualité strict, mettant le résultat des examens sous la responsabilité du biologiste. Cependant dans plusieurs centres hospitaliers en France, les EBMD sont utilisés en pré-hospitalisation. En effet, l'obtention de résultats biologiques en pré-hospitalisation (camion SMUR : structures mobiles d'urgences et de réanimation) permet d'initier rapidement les traitements urgents en se basant sur les résultats de biologie délocalisée tels que l'ionogramme, la troponine, le gaz sanguin, l'hémoglobine et les lactates. Cela permet non seulement d'éviter l'admission de certains patients aux services des urgences, ce qui peut être chronophage et entraîner un engorgement, mais aussi d'améliorer la détection des syndromes coronariens aigus non ST+ et leur admission en unité de soins intensifs cardiaques (USIC) grâce à la troponine, ainsi que le triage des patients à leur admission en réanimation en se basant sur des paramètres comme le gaz sanguin et les lactates (10).

6.1.3 BIOLOGIE DELOCALISEE EN FRANCE

L'article de *Beauvieux et al.* (6) fait un état des lieux de la perception de la biologie délocalisée en France, basée sur une enquête nationale menée à l'aide d'un questionnaire.

L'avantage majeur qui en ressort est la rapidité du résultat, suivie de la relation avec les soignants. Plusieurs études corroborent ces conclusions en montrant une réduction significative des délais de rendu des résultats biologiques (11–14).

Les inconvénients majeurs sont la complexité de la démarche qualité et le coût des tests. Des besoins accrus en ressources humaines sont identifiés pour les techniciens et les biologistes. La ressource humaine nécessaire à la gestion des EBMD dépend de la taille de la structure et du nombre d'automates délocalisés à gérer. Pour les grosses structures comme les Centres hospitaliers universitaires (CHU), on estime à deux temps plein techniciens.

Certains laboratoires évoquent également une baisse de l'activité du laboratoire et une moindre fiabilité des résultats rendus.

6.2 ETUDE MEDICO-ECONOMIQUE

6.2.1 DEFINITION

L'évaluation médico-économique (EME) consiste à comparer les résultats obtenus par différentes stratégies de santé en termes de résultat clinique ou de qualité de vie, au regard de leurs coûts associés (liés à leurs mises en œuvre et à leurs effets)(15). C'est un outil d'évaluation de l'efficacité des stratégies de soin et des technologies de santé utilisées (médicaments, dispositifs médicaux, parcours de soins, etc.).

La circulaire de la Direction générale de la santé publiée en novembre 1999 (16) souligne l'importance de l'EME dans les établissements de soins au regard notamment de l'augmentation croissante de la mise sur le marché par les industriels de technologies de santé innovantes, potentiellement plus efficaces mais également plus coûteuses.

La Haute autorité de santé (HAS) a rédigé un guide des choix méthodologiques pour l'évaluation économique (17). Ce document détaille les méthodes d'évaluation économique que la HAS privilégie en vue de déterminer l'efficience d'une intervention de santé.

Il existe plusieurs types de méthodes d'EME (17) :

- l'analyse cout-efficacité : étude qui compare les différences de cout et d'efficacité entre deux stratégies de santé. En général, il s'agit de comparer une nouvelle stratégie à la stratégie de référence employée.
- l'analyse cout-utilité : cette étude analyse l'amélioration de la qualité de vie du patient. L'analyse cout-utilité est systématiquement accompagnée d'une analyse cout-efficacité.

6.2.2 OBJECTIF DE L'ETUDE MEDICO-ECONOMIQUE (EME)

L'objectif de l'EME est de hiérarchiser les différentes interventions envisageables afin d'éclairer la décision des gestionnaires, des agences sanitaires et des professionnels de santé confrontés à des choix en santé, à l'échelle individuelle ou collective (prise en charge d'une intervention par la collectivité, choix des programmes de santé publique à mettre en œuvre...)(18). Il s'agit notamment de garantir une allocation optimale des ressources.

C'est un point clef de la santé publique. L'EME permet d'orienter vers l'option thérapeutique la moins couteuse pour un meilleur ou bénéfice équivalent. Inversement elle peut aussi démontrer qu'une option plus couteuse apparait le meilleur choix dans un parcours de soin en termes de bénéfices pour le patient.

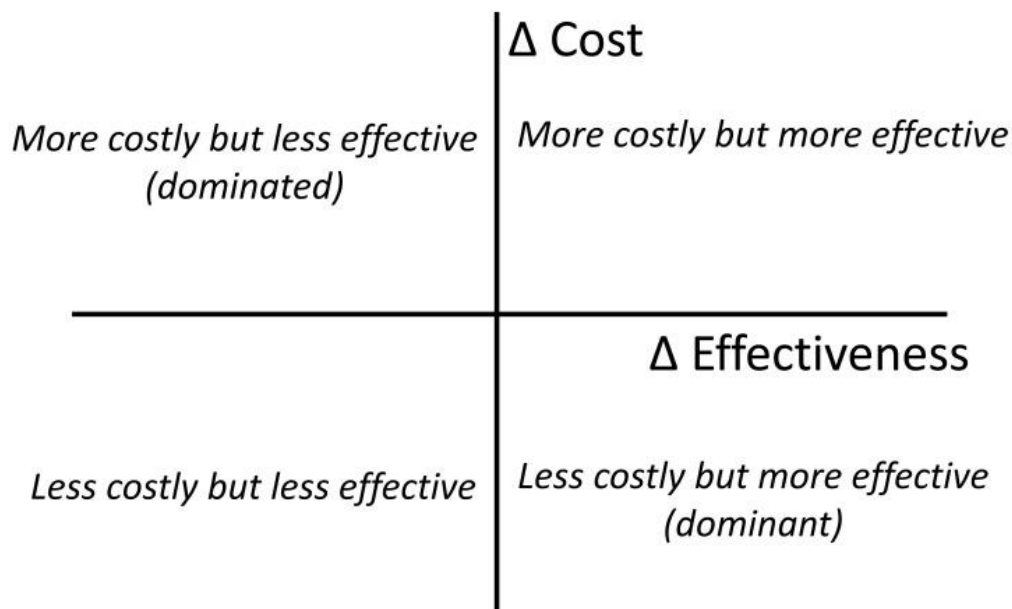


Figure 1 : Diagramme sur les différentes situations rencontrés lors d'une analyse cout-efficacité (8).

En santé humaine, les études médico-économiques se multiplient sur divers sujets et mettent en évidence des résultats intéressants :

- l'étude d'O.Moranne et al. montre que le traitement de la polyradiculonévrite chronique par plasmaphérèse donne des résultats comparables sans surcout par rapport au traitement de référence basé sur l'injection d'immunoglobulines polyvalentes (19) ;
- l'étude de Yekhlef et al. concernant l'ouverture d'une nouvelle unité de neurovasculaire pour les AVC au centre hospitalier de Pontoise montre une augmentation de l'activité du service sans augmentation du coût du séjour du patient. De plus, la durée d'hospitalisation, le taux de retour à domicile et le taux de décès sont comparables aux chiffres avant l'ouverture de leur unité (20); Ces résultats soulignent que l'investissement départ permet un bénéfice pour le patient sans génération de surcoût additionnels.

Cependant il existe que très peu d'études cout-efficacités sur les tests biologiques et sur les examens de biologie délocalisée, parmi lesquelles :

-la mise en place de la β -hCG en biologie délocalisée aux urgences gynécologiques du CHU de Montpellier a entraîné une réduction significative de 112 minutes dans le délai de rendu des résultats (passant de 192 à 80 minutes). La β -hCG a permis de réduire le temps moyen de passage de 75 minutes (210 vs 135 minutes) contribuant à améliorer la prise en charge des patientes, et par la même occasion elle a permis de tripler le nombres de patients vu en moins de 2h (21) ;

Il n'existe pas d'outils spécifiques à l'évaluation médico-économique des EBMD. Ce dernier exemple doit inciter à faire cet exercice d'EME avant la mise en place d'une activité d'EBMD.

6.3 PROTEINE C-REACTIVE (CRP)

6.3.1 DECOUVERTE ET STRUCTURE

Il s'agit d'une protéine plasmatique hautement conservée qui a été initialement découverte en 1930 par Tillet et Francis alors qu'ils étudiaient des sérums de patients en phase aiguë d'une infection par le pneumocoque. Elle a été nommée ainsi en raison de sa réaction avec le polysaccharide capsulaire C du pneumocoque (22).

La protéine C-réactive native (nCRP) est une protéine inflammatoire de la phase aiguë, de structure homopentamérique composée de 206 acides aminés. Elle appartient à la famille des pentraxines courtes, à composant P amyloïde. Les pentraxines partagent une structure caractéristique composée de cinq sous-unités globulaires identiques non glycosylées, chacune formée de deux feuillets β , associées de manière non covalente autour d'un pore central, donnant une configuration pentamérique, discoïdale et aplatie (23) (Figure 2).

La nCRP peut se dissocier de manière irréversible sur les sites d'inflammation et d'infection en cinq monomères distincts, appelés CRP monomérique (mCRP). Chaque monomères est lié de manière non covalente, et stabilisé par des ions calciums, qui interviennent notamment dans la fixation de la CRP à ces récepteurs cellulaires (24).

La nCRP est principalement synthétisée dans les hépatocytes, mais également dans d'autres types cellulaires tels que les cellules musculaires lisses, les macrophages, les cellules endothéliales, les lymphocytes et les adipocytes (24). La CRP est une protéine inflammatoire aiguë qui augmente jusqu'à 1 000 fois sur les sites d'infection ou d'inflammation.

L'interleukine 6 (IL-6) semble être la protéine régulatrice principale de la synthèse *de novo* de la CRP. Cette synthèse s'effectue par activation des facteurs de transcription C/EBP β (enhancer binding protein) et C/EBP δ (25). L'IL-1 β et le TNF (tumor necrosis factor) semble également être impliqué dans l'activation de la transcription de CRP en synergie avec l'IL-6 (26)

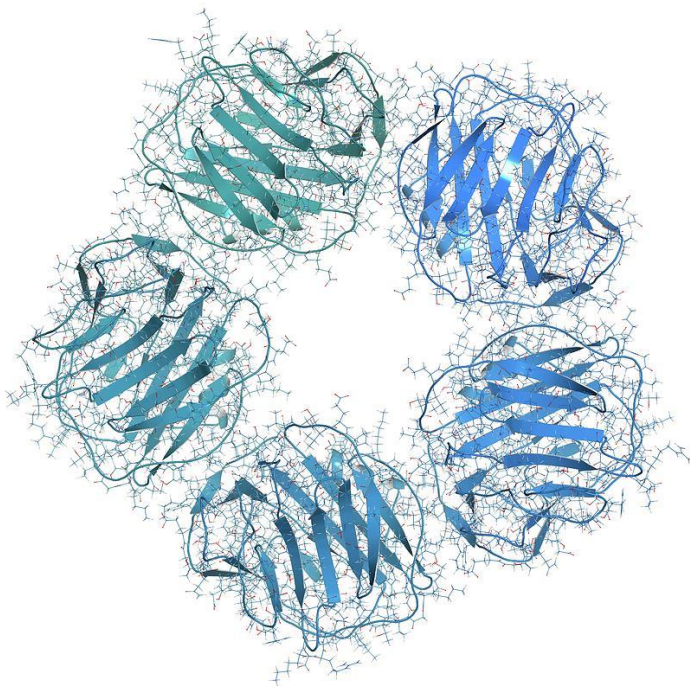


Figure 2 : Structure pentamérique d'une molécule de CRP (27).

6.3.2 ROLES MULTIPLES DE LA CRP

La CRP est étudiée dans de nombreuses de pathologies médicales et est impliquée dans divers processus physiopathologiques. C'est une protéine clef de l'inflammation aiguë. Elle est classiquement utilisée comme étant un marqueur d'infection et d'évènements cardiovasculaires. La CRP joue un rôle dans les processus inflammatoire et les réponses immunes, notamment par l'activation de la voie classique du complément C1q permettant l'opsonisation de l'agent pathogène via les immunoglobulines.

D'autres rôles lui sont attribués dans les réponses immunes comme l'induction d'apoptose, l'activation de la phagocytose... (24)

Plusieurs études suggèrent que les isoformes de la CRP (nCRP ou mCRP) seraient impliquées dans des réponses cellulaires distinctes selon les récepteurs fixés (Tableau II).

L'isoforme nCRP active la voie classique du complément, induit la phagocytose et favorise l'apoptose. En revanche, la mCRP favorise le chimiotactisme et le recrutement des leucocytes circulants dans les zones d'inflammation et peut retarder l'apoptose. Les isoformes nCRP et mCRP agissent de manière opposée sur la production de NO en influençant l'activité de la NO synthétase. Plusieurs études ont révélé que la mCRP inhibe la production de NO via l'inhibition de la NO synthétase dans les cellules endothéliales cardiovasculaires. Ce mécanisme inhibe l'angiogenèse *in vitro* et favorise le développement de la plaque d'athérosclérose en induisant la vasoconstriction, l'adhérence des leucocytes et l'inflammation. En termes de production de cytokines pro-inflammatoires, la mCRP augmente la production d'interleukine-8 et de protéine chimio-attractante monocyttaire-1, alors que la nCRP n'a pas d'effet détectable sur leurs niveaux. D'autres études sont nécessaires pour approfondir ces résultats préliminaires et caractériser pleinement les rôles différentiels que chaque isoforme de la CRP joue sur les sites d'inflammation locale et au cours d'infections (24).

TABLE 1: Receptors, ligands, and function of C-reactive protein according to location.

Receptor	Ligands	Location	Function	Author (reference)
FcγRI (CD64)	pCRP	Monocytes	Induces release of cytokines	Li et al. [61]
		Macrophages	Mediator of phagocytosis	Shih et al. [62]
FcγRIIa (CD32A)	pCRP	Monocytes	Induces release of cytokines	Li et al. [61]
		Macrophages	Induces expression of LPL Mediator of phagocytosis	Li et al. [61]; Shih et al. [62]
		Platelets	Inhibits binding of platelets to neutrophils	Fujita et al. [63]
		PMN	Inhibits expression of CD62L	Fujita et al. [63]
FcγRIIb (CD32B)	pCRP mCRP	Endothelial cells	Inhibits bradykinin- and insulin-mediated activation of eNOS	Hein et al. [64]
FcγRIII (CD16)	mCRP	Monocytes	Induces release of cytokines	Fujita et al. [63]
		Macrophages	Induces expression of LPL	Shih et al. [62]; Boncler et al. [60]
		Platelets	Promotes binding of neutrophils	Fujita et al. [63]
		Endothelial cells	Induces synthesis of IL-8 and MCP-1 Induces expression of endothelial adhesion molecules	Li et al. [61]; Fujita et al. [63]
LOX-1	pCRP	Human aortic endothelial cells (<i>in vitro</i> models)	Increases human monocyte adhesion and LDL-ox uptake to endothelial cells	Szalai [65]

Tableau II : Réponses cellulaires à l'activation des récepteurs à la CRP selon l'isoforme pCRP (pentamérique CRP = nCRP) ou mCRP et selon la localisation du récepteur (28).

6.3.3 INTERET DE LA CRP DANS LA DEMARCHE DIAGNOSTIQUE DE L'INFLAMMATION

La CRP est un biomarqueur d'inflammation aiguë et non spécifiquement d'infection. Sa principale force réside dans sa bonne sensibilité (71 à 100%), mais son principal inconvénient est son manque de spécificité (66 à 85%) pour déterminer l'origine infectieuse du syndrome inflammatoire. Sa demi-vie est courte, d'environ 8 heures, et elle est un indicateur de l'inflammation aiguë. Son taux s'élève rapidement dès la 6ème heure suivant l'inflammation, atteignant généralement des niveaux pathologiques 24 heures après le début de l'inflammation, pour ensuite se normaliser rapidement après la résolution de l'inflammation, habituellement en 7 à 14 jours. La CRP ne traverse pas la barrière placentaire et sa valeur normale est inférieure à 5 mg/l (29).

La cinétique de la CRP est caractérisée par une élévation précoce et une décroissance rapide. Elle est également un marqueur utile dans diverses conditions cliniques. Par exemple, il existe une corrélation significative entre le taux de CRP et l'évolution des infections bactériennes aiguës, l'activité et les modifications radiologiques dans les maladies rhumatoïdes, ainsi que l'efficacité de l'antibiothérapie. Une diminution rapide et précoce de la CRP est observée en cas de réponse au traitement. La CRP est également un bon indicateur des infections postopératoires et de la méningite. Elle peut également refléter le risque cardiovasculaire dans le syndrome métabolique, bien que son utilisation dans le dépistage de la population générale ne soit pas recommandée. En outre, la CRP peut avoir une forte valeur prédictive pour le rejet de greffe (29).

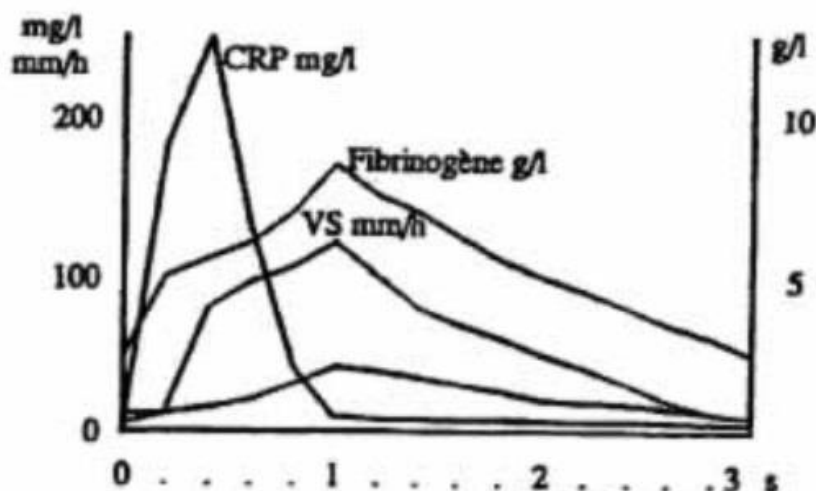


Figure 3 : Cinétique de croissance et décroissance de la CRP et d'autres paramètres de l'inflammation (fibrinogène et vitesse de sédimentation VS) (29).

Le dosage de la CRP peut orienter les décisions d'hospitalisation ou d'initiation d'une antibiothérapie. Il est prouvé qu'une augmentation plus importante de la CRP oriente plutôt vers une infection bactérienne que virale. Même constat avec la procalcitonine (PCT) et la numération des leucocytes (white blood cells WBC) qui sont plus augmentés lors des infections bactériennes que virales (30). Aucun seuil précis n'est établi par la communauté scientifique.

Certains auteurs proposent alors des concepts de suivi de cinétique de CRP en définissant les termes de vitesse estimée de la CRP (eCRPv : estimated CRP velocity en mg/L/h) correspondant à l'élévation de la CRP entre le début des symptômes et son dosage aux urgences ; et la vitesse de la CRP (CRPv : CRP velocity en mg/L/h) correspondant à la vitesse de l'élévation de la CRP entre deux dosages consécutifs (22),(32).

L'eCRPv permet d'estimer la gravité de l'inflammation aiguë et de repérer les patients à risque plus élevé d'orage cytokinique. Par exemple, deux patients théoriques se présentant aux urgences avec une CRP à 100 mg/L, dont le patient A présentent de la fièvre depuis 10h et le patient B depuis 100 h. Le patient A a une eCRPv : 10 mg/L/h et le patient B a une eCRPv : 1 mg/L/h. Ces deux patients ont une réponse inflammatoire différente et le patient A a une plus forte probabilité d'orage cytokinique (31).

La CRPv permet de suivre l'évolution du syndrome inflammatoire, notamment dans les suivis d'efficacité d'une antibiothérapie ou anti-inflammatoire (31).

Les études menées par les auteurs *Largmann et al.* ; *Bernstein et al.* ; *Paran et al* suggèrent que l'eCRPv et la CRPv seraient plus élevés chez les patients ayant une infection bactérienne plutôt que virale et cela même si la CRP est modérément élevé ou très élevé à l'admission (32–34). La médiane de la valeur de l'eCRPv chez les patients atteints d'une infection bactérienne était quatre fois plus élevée que chez ceux souffrant d'une infection virale (1,1 mg/L/h contre 0,25 mg/L/h). De plus, les études indiquent que chez les patients présentant une CRP entre 100 et 150 mg/L, où le diagnostic différentiel est contesté, une valeur d'eCRPv supérieure à 4 mg/L/h est fortement suggestive d'une infection bactérienne (32).

7 OBJECTIF DE L'ETUDE

Devant l'intérêt du dosage de la CRP, notamment dans les services des urgences pédiatriques, se posent la question du délai de rendu des résultats pour accélérer la prise en charge des patients afin de fluidifier le service face à l'augmentation continue du nombre de consultations. Plusieurs établissements ont décidé de mettre en place la CRP en biologie délocalisée.

Au CHU de Clermont-Ferrand, l'équipe de *Roulliaud et al.*, montre une diminution significative de la durée du séjour ou temps passé aux urgences pédiatriques depuis la mise en place du dosage de la CRP délocalisée. En effet, le temps médian passe de 180 minutes à 60 minutes (soit un gain 2h). Leur étude médico-économique montre une baisse sur le nombre d'actes biologiques demandés au laboratoire par patient, une baisse du cout global des examens biologiques et radiologiques, et une baisse du cout des réactifs utilisés par patient (35).

Devant ces résultats encourageants et la volonté de réduire le temps de passage aux urgences pédiatriques du CHU d'Orléans, une réflexion a été menée quant à la mise en place du dosage de la CRP sur un automate de biologie délocalisée. Suite à une réunion multidisciplinaire, il a été décidé de déployer cette analyse en biologie délocalisée aux urgences pédiatriques.

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer, un an après sa mise en œuvre dans le service des urgences pédiatriques, son impact sur plusieurs aspects clés :

- La durée des consultations
- La préservation du capital veineux de l'enfant. Cela inclura l'analyse du nombre de prélèvements sanguins et d'autres examens complémentaires réalisés en plus de la CRP.
- Le coût des examens biologiques en euros et en B, sachant que 1B = 0,27 euros au moment de l'étude, selon les règles du tableau de référence de la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM)(35).

8 MATERIELS ET METHODES

8.1 ANALYSEUR

8.1.1 AFINION 2®

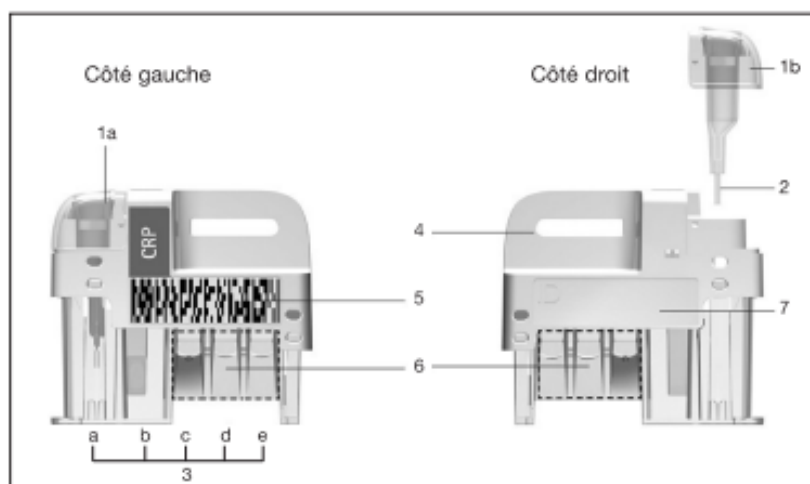
L'Afinion 2® ABBOTT (Figure 4) est un automate de biologie délocalisée, servant de plateforme multi-test rapide au lit du patient. Il permet le dosage de plusieurs paramètres en utilisant différentes cartouches unitaires de réactifs : l'hémoglobine glyquée, le profil lipidique, le ratio albumine-créatinine (ACR), et la protéine C-réactive (CRP). Chaque cassette de dosage contient un dispositif de prélèvement d'échantillon et tous les réactifs nécessaires au dosage (36).



Figure 4 : Automate Afinion 2® et ces cassettes de dosage de la CRP, Hb1Ac, bilan lipidique et ACR.

Le dosage de la CRP sur Afinion 2® est une technique d'immunochimie sur phase solide. L'échantillon est mélangé à une solution de lyse des cellules sanguines. Ce mélange est filtré à travers une membrane sur laquelle est fixé des anticorps anti-CRP, qui va lier les molécules de CRP de l'échantillon et les immobiliser sur la membrane. Une solution contenant des anticorps anti-CRP, marqués avec des particules d'or fines, est ensuite filtrée à travers la membrane. Les anticorps marqués à l'or se lient à la CRP immobilisée par la membrane, qui devient rouge-marron.

L'excès d'anticorps marqués à l'or non fixé à la CRP est éliminé par une solution de rinçage. La détection est optique, l'automate mesure la densité optique de la coloration de la membrane, qui est proportionnelle à la quantité de CRP présente dans l'échantillon. La concentration de la CRP est rendu grâce à une courbe d'étalonnage intégrée dans l'automate (37).



Composant	Fonction/Composition
1 Dispositif d'échantillonnage a. Position fermée b. Position ouverte	Pour le prélèvement de l'échantillon patient ou de contrôle.
2 Capillaire	Capillaire en verre de 2,5 μ L destiné à contenir l'échantillon.
3 Puits de réaction a. Essuie-capillaire b. Tube à membrane c. Conjugué d. Diluant e. Solution de rinçage	Contiennent les réactifs nécessaires pour un dosage. Papier plastifié. Tube avec une membrane en nitrocellulose sur laquelle sont fixés des anticorps anti-CRP. Solution contenant des anticorps anti-CRP marqués avec des particules d'or ultra fines. Tampon TAPS. Tampon TAPS et détergents.
4 Poignée	Pour une manipulation correcte de la cassette.
5 Etiquette code barre	Contient des informations spécifiques au dosage et au lot pour 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 sur étiquette.

Figure 5 : Notice fournisseur : description de la cassette de dosage et de la fonction/composition de chaque compartiment.

Concernant les matrices, plusieurs types d'échantillons peuvent être utilisés avec ce test :

- Sang capillaire
- Sang veineux avec anticoagulant (K2-EDTA, héparinate de lithium, héparine de sodium)
- Sérum
- Plasma (K2-EDTA, héparinate de lithium, héparine de sodium)

Aucun pré-traitement de l'échantillon n'est requis et la plage de mesure s'étend de 5 à 200 mg/L pour le sang total, ou de 5 à 160 mg/L pour le sérum et plasma. Si la concentration de CRP est supérieure à 160 mg/L, le sérum ou le plasma peuvent être dilués au 4^e (1 :4) avec du NaCl à 0,9%. La dilution des échantillons de sang total n'est pas réalisable. Ces gammes de mesures sont plutôt large et couvrent une grande partie des valeurs physio-pathologiques (37).

Les cartouches de réactifs sont unitaires, cela permet de limiter les risques de contaminations inter-échantillons. De plus, l'automate est étalonné lors de sa fabrication par rapport à un système de référence, ce qui signifie qu'il n'est pas nécessaire de l'étalonner lors de son utilisation.

Il dispose de deux niveaux de contrôle (20 et 60 mg/L). Le fabricant préconise le passage de contrôles internes de qualité (CIQ) sur chaque nouveau kit et nouveau lot de kit de contrôle, en plus des passages déterminés par le laboratoire.

Le résultat est rendu dans un délai de 3 minutes environ, sans conservation du prélèvement par la suite pour le sang capillaire. Les autres types d'échantillons peuvent être conservés pour d'éventuels examens complémentaires. D'après les préconisations du fabricant (37):

- Le sang veineux avec anticoagulants peut être conservé pendant 3 jours au réfrigérateur, ne pas congeler ;
- Le sérum et le plasma peuvent être conservés pendant 10 jours au réfrigérateur, congelés pendant un an si les tubes secondaires sont bouchés hermétiquement

Les interférences analytiques et le mode opératoire sont référencées dans l'annexe (38).

8.1.2 MISE EN PLACE DE L'AUTOMATE

La norme ISO 22870 (norme ISO 15189 :2022 non applicable pendant la durée de l'étude) et la fiche pratique du COFRAC SH Inf 33, encadrant l'ensemble de la biologie délocalisée, exige la constitution d'un groupement de professionnels de santé multidisciplinaire.

Son rôle est de soutenir la politique de management de la qualité, pour permettre au laboratoire de biologie médicale (LBM) d'assurer son engagement dans la démarche d'accréditation et de se conformer aux exigences d'accréditations (allocation des ressources et moyens nécessaires à la mise en œuvre et au maintien du système de management de la qualité, domaine d'utilisation des EBMD, ...)(39).

Il doit inclure des représentants du laboratoire, de la direction de l'établissement de soin, de la commission médicale de l'établissement (CME) et de toutes autres directions pouvant être impliquées dans la mise en place des EBMD notamment les équipes cliniques, y compris le personnel infirmier. A Orléans, ce groupe se nomme le GIMABDO pour Groupe Institutionnel Multidisciplinaire des Analyses de Biologie Délocalisée d'Orléans.

Plusieurs réunions ont été nécessaires pour définir les modalités d'utilisation de l'automate. Les indications retenues sont les hésitations d'hospitalisation chez les nourrissons fébriles (fièvre nue < 24h) (seuil d'hospitalisation : CRP > 20 mg/L) ; fièvre prolongée > 7 jours (seuil d'hospitalisation : CRP > 10 mg/L) ; doute sur appendicite (seuil d'hospitalisation : CRP > 50 mg/L). Le nombre estimé de test était d'environ 1500 tests/an.

Après achat de l'automate, la formation à l'utilisation de l'automate a été réalisée soit par le fournisseur soit par les techniciens de biologie délocalisée du laboratoire de biochimie d'Orléans.

L'habilitation initiale (critères et mode de réalisation de l'habilitation) et le maintien des compétences annuelles ont été validés par la réalisation d'un quizz, référencé dans l'annexe 3. L'obtention de l'attestation de formation et un score supérieur à 75% de bonnes réponses au questionnaire valide l'habilitation initiale de l'utilisateur. Concernant le maintien des compétences, un relevé d'indicateur a été suivi et tracé dans un tableur Excel.

Cet indicateur correspond aux nombres d'échantillons passés dans l'année par chaque utilisateur identifié par leur nom, prénom et matricule. Ainsi, si l'utilisateur a passé plus de 40 échantillons dans l'année, avec moins de 15% de tests rejetés, le maintien des compétences est prononcé. Dans le cas contraire, le maintien se fait par la réalisation d'un nouveau questionnaire plus complet.

La multiplicité des utilisateurs (80 environ), leur rotation due aux changements de postes, les congés maternités ainsi que les nouveaux arrivés dans le service nécessitent une surveillance particulière des habilitations par l'équipe de biologie médicale du laboratoire et du cadre du service clinique.

Le laboratoire a mis en place un système de suivi métrologique dans le service clinique pour que l'automate soit dans les plages de températures préconisées par le fournisseur. Une sonde de température a été placée dans la pièce de l'automate. Cette dernière est connectée au logiciel de suivi des températures mySirius® géré par l'équipe de biologie délocalisée du laboratoire. Les réactifs sont stockés au sein du laboratoire, qui se charge du réapprovisionnement régulier dans le service clinique.

Les techniciens de biologie délocalisée sont responsables de la réalisation des contrôles internes de qualité et des évaluations externes de qualité (EEQ). Ils assurent également le suivi et la traçabilité de ces contrôles en collaboration avec le biologiste du secteur. Il assure aussi le suivi des pannes des automates d'EBMD en traçant les actions sur la fiche de vie de l'automate.

Et enfin, avant mise en place de l'automate, l'analyse des performances a été réalisée pour garantir la fiabilité des résultats rendus par Afinion 2®. En outre, nous avons également analysé et comparé les résultats du dosage de CRP obtenu par l'Afinion 2® à ceux produits par Architect C8000® utilisé au laboratoire (Voir partie résultats : Analyses des performances de l'automate ; comparaison de méthode). Le dosage de CRP par l'Architect C8000® est réalisé par immuno-turbidimétrie sur plasma hépariné. Lorsqu'une réaction antigène-anticorps se produit entre la CRP présente dans l'échantillon et les anticorps anti-CRP préalablement fixés sur les particules de latex, cela entraîne une agglutination.

Cette agglutination se traduit par un changement d'absorbance, mesurée à 572 nm, qui est proportionnel à la quantité de CRP présente dans l'échantillon (fiche réactif CRP Architect, annexe 4).

Les études de répétabilité, reproductibilité et de comparaison de méthode ont été réalisées. Cela afin de déterminer si la technique de dosage était adaptée à nos exigences techniques, cliniques et biologiques.

D'après le SH-GTA04 (santé humaine - guide technique d'accréditation) (40), l'étude de répétabilité consiste à analyser un même échantillon dans les conditions suivantes : même opérateur, même lot de réactifs, même instrument, même étalonnage dans un délai le plus court possible.

L'étude de reproductibilité (ou de fidélité intermédiaire) consiste à analyser un même échantillon dans des conditions différentes en faisant varier au moins un des facteurs : l'opérateur, le temps, les lots de réactifs, les étalonnages (40).

Les évaluations de la répétabilité et de la reproductibilité sont indispensables lors de l'installation d'un nouvel analyseur afin de connaître les performances initiales. Il est proposé d'effectuer les tests sur au moins 30 échantillons (échantillons patients ou CIQ) pour une interprétation statistique optimale. Un nombre d'essais inférieur est souvent lié à la rareté de la matrice, le coût des analyses, la durée d'analyse et doit faire l'objet d'une gestion des risques (40). Dans notre cas, les études de répétabilité et reproductibilité ne sont pas obligatoires car chaque cartouche possède l'ensemble des réactifs nécessaire pour le dosage, donc il y a un changement du système analytique à chaque dosage.

L'exploitation des résultats consiste à calculer la moyenne (m), l'écart-type (s) et le coefficient de variation (CV) des valeurs expérimentales de chaque série.

$$CV (\%) = \frac{(s)}{(m)} \times 100$$

Figure 6 : Formule de calcul du coefficient de variation (40).

Lors de la validation de méthode, le CV calculé est comparé au CV limite admissible, préalablement choisi. Nous avons choisi de comparer nos CV aux CV limites optimaux de la société savante EFLM (European federation of clinical chemistry and laboratory medicine), qui est mis à jour régulièrement.

Étant donné le remplacement du réactif à chaque cartouche et le coût élevé des cartouches de réactifs, nous avons décidé d'évaluer notre répétabilité sur seulement 10 valeurs et la reproductibilité sur 33 valeurs, à partir de CIQ commerciaux.

Nous disposons de 2 niveaux de contrôles CIQ1 et CIQ2, de concentrations respectives 20 et 60 mg/L. L'exactitude de la méthode a été déterminée sur 15 échantillons d'EEQ de la société Probioqual. Le biais de l'exactitude, exprimé en pourcentage, est déterminé par la formule suivante : $((| \text{valeur cible} - \text{valeur labo} |) / \text{valeur cible}) \times 100$. Il est comparé aux exigences de performances préconisées par Probioqual.

En s'appuyant sur le document SH-GTA-14 rev 00 (41) COFRAC (comité française d'accréditation), nous avons calculé l'incertitude de mesure par Méthode « CIQ / EEQ ». Cette méthode est fondée sur l'exploitation des données de contrôles internes de la qualité et des données d'évaluation externes de la qualité. Elle fait appel à la formule suivante :

$$u(C) = \sqrt{u^2(CIQ) + u^2(EEQ)}$$

$$u(C) = \sqrt{\left(\frac{CV \times m}{100}\right)^2 + \left(\frac{\bar{E}}{\sqrt{3}}\right)^2 + \hat{\sigma}_E^2}$$

Figure 7 : Formule de calcul de l'incertitude de mesure selon la méthode CIQ/EEQ (41).

Les données de l'incertitude de mesure ont été comparés aux exigences de performances préconisées par l'EFLM (42). L'incertitude élargie est ensuite calculée en multipliant l'incertitude-type obtenue par un facteur d'élargissement k égal généralement à 2, ce qui correspond à un intervalle de confiance d'environ 95 % si la loi de distribution est normale.

Pour assurer une prise en charge optimale du patient, il est essentiel de vérifier la concordance des résultats obtenus avec les deux techniques de dosage de la CRP (par exemple, chez un patient hospitalisé après son passage aux urgences pédiatriques).

Afin de démontrer cette concordance, il est nécessaire de comparer les valeurs fournies par les deux méthodes. La comparaison de méthode initiale entre la technique Afinion 2® et la technique de référence du laboratoire sur Architect® a été testée, sur 29 échantillons de patients couvrant de façon homogène l'étendue du domaine physiopathologique rencontré.

Tous les échantillons ont été dosés sur Architect® et Afinion 2®, et les résultats sont représentés par une courbe de corrélation $CRP_{Afinion} = f(CRP_{Architect})$ et par un diagramme des différences $CRP_{Architect} - CRP_{Afinion} = f(CRP_{Afinion})$ (figure 8).

Le calcul du coefficient de corrélation ne s'applique qu'à des variables indépendantes pour démontrer un lien entre deux variables x et y. Ce n'est pas le cas lors d'une comparaison de techniques. La valeur du coefficient de corrélation n'a donc pas d'intérêt pour la comparabilité des deux méthodes. Les données pertinentes sont apportées par l'équation de la droite de régression dont la pente et l'ordonnée à l'origine exprimeront la similitude des méthodes comparées (similitude optimale avec pente égale à 1 et ordonnée à l'origine égale à 0)(40).

8.2 POPULATION A L'ETUDE

Notre étude est une étude rétrospective, observationnelle, monocentrique et non randomisée réalisée au Centre hospitalier universitaire d'Orléans. Elle porte sur deux populations de patients distinctes.

La première population étudiée concerne les patients qui se sont rendus aux urgences pédiatriques sur **toute l'année 2019** ayant eu un dosage de la CRP au laboratoire de biochimie, sur Abbott **Architect® C8000**. Cette population constitue la population **témoin de notre étude**.

La seconde population correspond aux patients qui se sont rendus aux urgences pédiatriques entre **janvier et novembre 2022** et qui ont bénéficié d'un dosage de CRP dans le service clinique, sur **Afinion 2®**, selon les indications prédéfinis lors du GIMABDO. Cette population constitue la **population CRP délocalisée**.

Pour s'affranchir des éventuels biais liés à la pandémie de Coronavirus SARS-CoV-2 (sur nos populations et nos paramètres de comparaison), les données de la période 2020 et 2021 n'ont pas été prises en considération.

Les critères d'inclusion des deux groupes étudiés dans notre étude étaient les suivants :

- une consultation aux urgences pédiatriques ;
- un dosage de la CRP ;
- un retour à domicile des patients ;
- un motif d'entrée pour une fièvre nue ou avec point d'appel ;
- des patients sans critères de gravités.

Nos critères d'exclusions étaient :

- patients avec multiples consultations aux urgences pédiatriques dans le même mois ;
- les patients ayant consultés sans dosage de la CRP ;
- hospitalisation suite à leur passage ;
- autres motifs d'entrée ;
- présence d'un ou plusieurs critères de gravité.

8.3 RECUEIL DES DONNEES

L'extraction des données sur l'ensemble des patients passés aux urgences pédiatriques en 2019 nous a été communiqué par le département d'information médicale (DIM) du CHU d'Orléans. Ce document regroupe certaines informations sur le passage de chaque patient : Nom, prénom, âge, sexe, date et heure d'arrivée aux urgences, date et heure de prise en charge infirmier et médical, date et heure de sortie des urgences, le motif d'entrée et le diagnostic posé.

En outre, pour les données 2022, depuis la mise en place de l'automate en novembre 2021, il existe une traçabilité (par l'équipe de biologie délocalisée du laboratoire) sur l'ensemble des prélèvements dosés par Afinion 2® ; contenant les mêmes informations que le document du DIM.

L'exploitation de l'ensemble de ces documents nous a permis d'obtenir **la durée de passage** aux urgences des patients. Pour compléter notre analyse nous avons effectué une extraction à partir des systèmes d'information du laboratoire (SIL) Synergie® et Glims® afin de récupérer l'ensemble des **examens biologiques complémentaires à la CRP effectués, le nombre de prélèvements reçus, et le cout de ces examens** pour chaque patient.

En appliquant nos critères d'inclusions et d'exclusions, on obtient notre groupe témoin période 2019 et la groupe ayant bénéficié du dosage de la CRP délocalisée aux urgences période 2022.

8.4 STATISTIQUES

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel PRISM®. Les variables quantitatives sont décrites par leur moyenne et intervalle de confiance. La normalité de la population a été vérifiée par Shapiro-Wilk. Les tests de comparaison des moyennes utilisées sont des tests de Mann-Whitney et Kruskal-Wallis. Tous les tests statistiques ont été réalisés en formulation bilatérale pour un risque d'erreur de première espèce à 5%.

La comparaison de méthode est représentée par une droite de régression linéaire, ainsi qu'un diagramme des différences. Enfin la comparaison des paramètres étudiés (durée de consultation, nombre de prélèvements supplémentaires, nombre d'examens complémentaires, cout de examens biologiques) sont montrés par des histogrammes.

9 RESULTATS

9.1 ANALYSES DES PERFORMANCES DE L'AUTOMATE

Au préalable de la mise en service de l'automate de biologie délocalisée aux urgences pédiatriques, nous avons déterminé les performances de la technique. Nous nous sommes appuyés sur le guide technique d'accréditation de vérification (portée a) / validation (portée b) des méthodes en biologie médicale (SH GTA 04 Révision 01) du COFRAC (40). (Voir Matériel et Méthode : 5.1.2 Mise en place de l'automate).

Les résultats des essais de répétabilité et de reproductibilité sont exposés dans les tableaux suivants:

REPETABILITE							
Applicable ☒ ; non applicable (à justifier) ☐							
Echantillons	Nombre de valeurs (N)	Moyenne (mg/L)	Ecart-type	CV (%)	CV (%) fournisseur	CV (%) retenu par le laboratoire (cf. source ¹)	Conclusion*
CIQ niveau 1	10	21.0	0.943	4.49	2.03	6.32	CONFORME
CIQ niveau 2	10	60.8	1.033	1.70	1.75	6.32	CONFORME

Argumentaire de la conclusion : Les critères d'acceptabilité ont été choisis par les biologistes selon les normes :

*EFLM optimal. EFLM (The European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) Biological Variation Database 2019. Disponible: <https://biologicalvariation.eu/>.

Tableau III : Données de l'étude de répétabilité de la CRP sur Afinion 2® avec 10 valeurs de CIQ commerciaux par niveaux de contrôle.

Les CV de répétabilités calculés sur 10 valeurs sont respectivement 4,49% et 1,70% pour les CIQ niveau 1 et 2 ; et sont conformes aux exigences optimales de l'EFLM: 6,32% (42).

FIDELITE INTERMEDIAIRE							
Applicable ☒ ; non applicable (à justifier) ☐							
Echantillons	Nombre de valeurs (N)	Moyenne (mg/L)	Ecart-type	CV (%)	CV (%) fournisseur	CV (%) retenu par le laboratoire (cf. source ¹)	Conclusion*
CIQ niveau 1	33	20.76	0.97	4.67	2.9	8.43	CONFORME
CIQ niveau 2	33	59.27	3.37	5.68	2.5	8.43	CONFORME

Argumentaire de la conclusion : Les critères d'acceptabilité ont été choisis par les biologistes selon les normes :

*EFLM optimal. EFLM (The European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) Biological Variation Database 2019. Disponible: <https://biologicalvariation.eu/>.

Tableau IV : Données de l'étude de reproductibilité/fidélité intermédiaire de la CRP sur Afinion 2® avec 33 valeurs de CIQ commerciaux par niveaux de contrôle.

Les CV de reproductibilité calculés sur 33 valeurs sont respectivement 4,67% et 5,68% pour les CIQ niveau 1 et 2 ; et sont conformes aux exigences optimales de l'EFLM : 8,43% (42).

EXACTITUDE (à partir des contrôles externes ponctuels : EEQ/CNQ) Contrôles quantitatifs ☒ ; Contrôles qualitatifs ☐							
Echantillons	Valeur Labo	Cible (groupe de paires)	Cible (toutes techniques)	Biais (%) / groupe de paires	Biais (%) / toute technique	Biais (%) limite ⁴	Conclusion ⁵
21BA07	15		15.15	0.99		28,3	CONFORME
21BA08	110		107.45	2.3		12	
21BA16	7		7.44	5.91		28,3	
21BA22	<5		1.42	Conf		28,3	
21BA26	<5		4.91	Conf		28,3	
21BA27	107		107.50	0.47		12	
21BA38	7		7.37	5.02		28,3	
22BA07	15		15,01	6,6		25,4	
22BA08	105		104,54	4,5		12	
22BA11	17		17,31	9,4		25,4	
22BA12	14		13,61	7,7		25,4	
22BA16	7		7,31	10,7		25,4	
22BA21	60		58,22	0,2		12	
22BA22	30		26,83	1,4		12	
22BA27	113		103,86	8,8		12	

Tableau V : Données de l'évaluation de l'exactitude de la méthode de la CRP Afinion 2® avec 15 valeurs des évaluations externes de qualités (EEQ) Probioqual.

Pour chaque EEQ nos biais sont inférieurs au biais limite définis par l'organisme d'EEQ Probioqual, ce qui confirme l'exactitude de la méthode.

Les incertitudes de mesure élargies calculées à partir des CIQ et EEQ, sont données dans le tableau V suivant :

INCERTITUDE DE MESURE (niveaux, choix du mode de calcul, interprétation) : Méthodologie choisie : analyse des risques (absence d'interférence résiduelle) ☐ ; calcul ☒		
	Incertitudes calculées	Exigence de performances
Mode de calcul (cf. SH GTA 14) :	Méthode CIQ/EEQ	EFLM
Quantification de l'incertitude (niveau 1) :	20,76 ± 2,44 mg/L soit ± 11,76 %	25.5%
Quantification de l'incertitude (niveau 2) :	59,27 ± 6,9 mg/L soit ± 11,64 %	25.5%

Tableau VI : Données des incertitudes de mesures calculées par méthode CIQ/EEQ, sur les niveaux 1 et 2 de la CRP sur Afinion 2®.

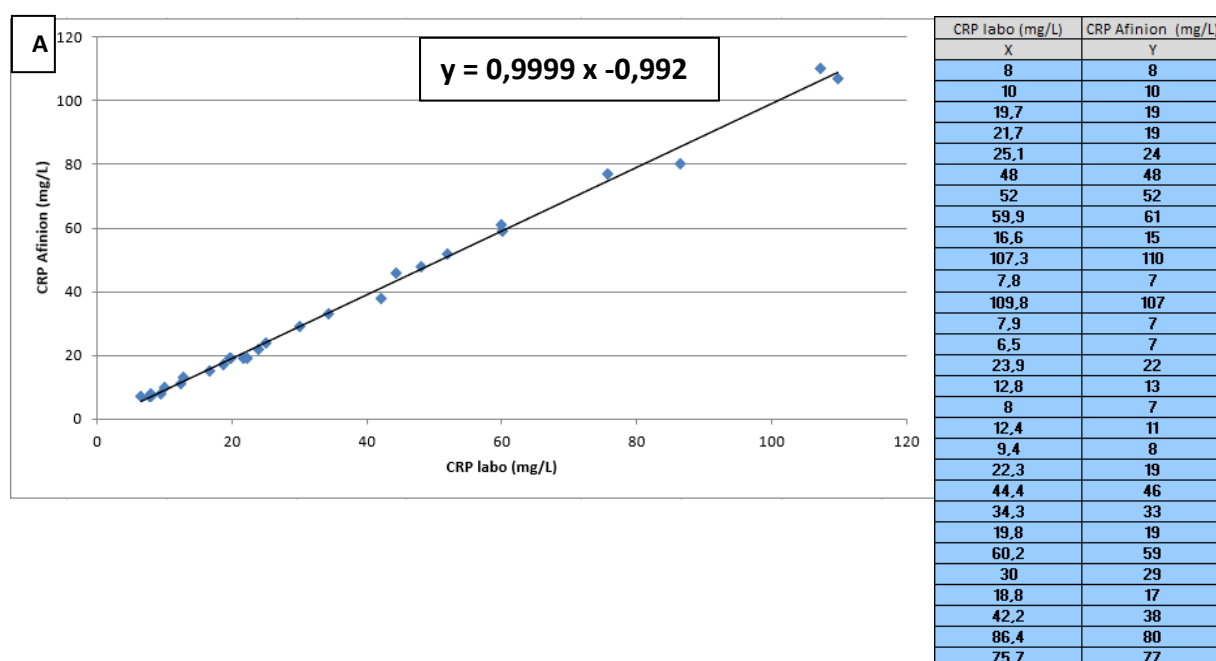
Les incertitudes de mesures calculées par la méthode CIQ/EEQ pour le niveau 1 et 2 sont respectivement de 11,76% et 11,64% ; et sont conformes aux exigences de performances recommandées par l'EFLM optimal : 25,5% (42).

Les études de répétabilité, de reproductibilité, d'exactitude et le calcul d'incertitude de mesures sont conformes aux données bibliographiques. La performance du dosage de CRP par Afinion 2® a été vérifiée et satisfait aux attentes tant du laboratoire que des cliniciens des urgences pédiatriques.

9.2 COMPARAISON DE METHODES

Afin de comparer l'Afinion 2® à la technique utilisée au laboratoire, nous avons établi une courbe de corrélation des concentrations de CRP obtenues (Figure 8A).

Nous avons aussi établi le diagramme des différences (Figure 8B). Il exprime la différence de concentration CRP Architect C8000® et CRP Afinion 2® par rapport à la concentration mesurée par la technique du laboratoire.



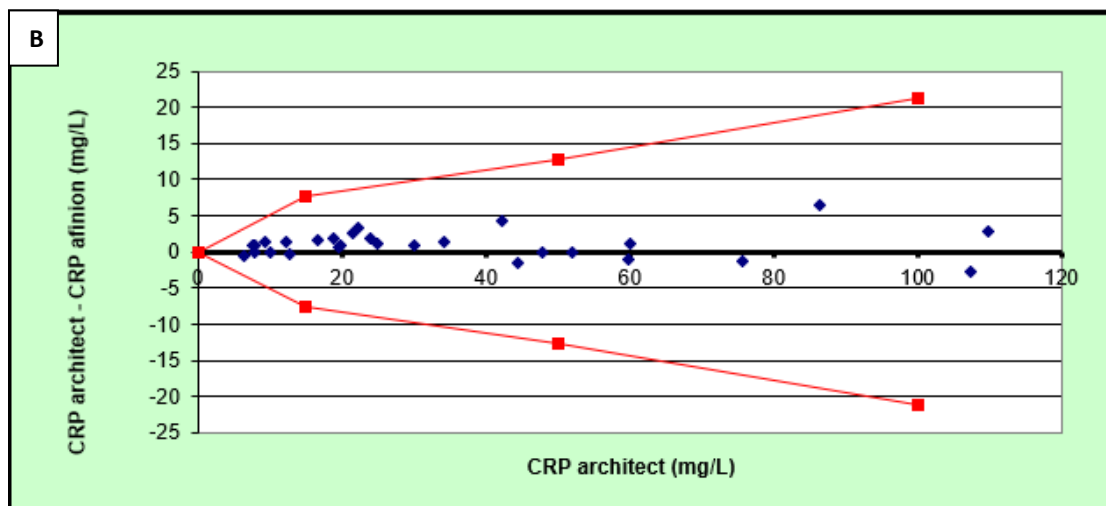


Figure 8 : Comparaison des concentrations de CRP mesurés sur Architect C8000® et Afinion 2®; (A) Droite de régression linéaire et tableau des valeurs ; (B) Diagramme des différences (limites définies par les normes de la SFBC)(43).

La droite de régression linéaire a été calculée sur le logiciel Excel, selon la méthode des moindres carrés (régression orthogonale). L'équation de la droite de régression déterminé est $y = 0,9999x - 0,992$ ($y = bx + a$)

Un test de Student (à nombre d'échantillons-2 ddl soit 27 ddl et $\alpha=0,05$) a été utilisé pour vérifier si la pente de la droite est proche de 1 et l'ordonnée à l'origine proche de 0.

Y=bx+a		
var(X)		880,2377
var(Y)		883,2586
cov(X;Y)		880,1212
Pente b	b	0,9999
	Var(b)	0,0002
	t (b)	-0,0084
Ordonnée à l'origine a	a	-0,9920
	Var(a)	58,8687
	t (a)	-0,1293
Coefficient de corrélation r	r	0,9982
	r ²	0,9963
	t (r)	63,6922
t student; 27ddl; 95%	tstudent	2,052

Tableau VII : Données des paramètres de pente b, de l'ordonnée à l'origine a et du coefficient de corrélation pour le test de Student.

Après l'application du test de Student à 27 ddl, 95%, on montre que la pente **b** n'est pas significativement différente de 1 et que l'ordonnée à l'origine **a** n'est pas significativement différente de 0. Ainsi il existe une linéarité entre les deux techniques utilisées de type **y = x**.

De plus, le diagramme des différences ne montre aucun point hors des limites acceptables (normes SFBC). Il existe donc une corrélation linéaire entre les 2 techniques, les valeurs rendues par les deux automates sont statistiquement comparables sur toute la gamme de valeurs physiopathologiques testée. L'automate Afinion 2® a donc pu être mise en place aux urgences pédiatrique en novembre 2021. Un suivi des patients par les 2 techniques est envisageable.

Cette comparaison initiale est complétée par une comparaison continue réalisée à l'aide de l'exploitation des données d'EEQ et par un suivi mensuel par l'exploitations de 3 données de patients qui ont été suivis sur les deux techniques.

9.3 CARACTERISTIQUES DES POPULATIONS DE L'ETUDE

Les critères d'inclusions pour constituer nos deux populations pour cette d'étude ont permis l'inclusion de 1490 patients.

Les caractéristiques des populations étudiées sont présentées dans le tableau VII :

	2019	2022	pValue
n	570	920	
Age (mois)	53,7[49,6-57,9]	59,1[55,9-62,3]	0,0045
Sexe	267 F (46,9%) 303 H (53,1%) (F :H) 0,88	442 F (47,9%) 478 H (52,1%) (F :H) 0,92	>0,9999
CRP1 ≤ 5mg/L	222 (39%)	369 (40%)	>0,9999
CRP2 >5-50 mg/L	269 (47%)	433 (47%)	
CRP3 >50-100 mg/L	61 (11%)	91 (10%)	
CRP4 >100 mg/L	18 (3%)	27 (3%)	
Les variables quantitatives sont décrites par leur Moyenne[95%Low-95%High]			

Tableau VIII : Description et comparaison des populations de patients 2019 et 2022 selon leur âge, sexe et valeurs de CRP.

La description de nos populations nous permet de les comparer. Cinq cent soixante-dix patients ont été inclus dans la population témoin avec un âge moyen de 53,7 [49,6-57,9] mois ; un sexe ratio a 0,88 (F :H).

Neuf cent vingt patients ont été inclus dans la population CRP rapide avec un âge moyen de 59,1[55,9-62,3] mois ; un sexe ratio a 0,88 (F :H) (tableau VII). Nous avons décidé de classer nos populations en 4 groupes distincts selon la valeur de leur CRP pour mieux évaluer l'impact de la CRP délocalisée sur nos paramètres de comparaison (CRP1 $\leq$ 5mg/L ; CRP2 <5-50 mg/L ; CRP3 >50-100 mg/L ; CRP4 >100 mg/L).

La grande majorité ($\approx$ 87%) de nos populations ont une CRP inférieure à 50 mg/L (CRP1 $\approx$ 40%, CRP2 $\approx$ 47%). Il va être intéressant d'observer si l'automate de biologie délocalisée remplit son rôle de tri aux urgences essentiellement sur cette population.

Après analyses statistiques, nous démontrons qu'il n'y a pas de différence significative entre les deux populations en termes d'âge, de sexe ratio et de la répartition des groupes de CRP. Les deux populations sont semblables et donc comparables sans biais éventuelles.

9.4 EVALUATION DE L'IMPACT DE LA CRP DELOCALISEE AUX URGENCES PEDIATRIQUES

Dans le but d'évaluer l'impact de la mise en place de la CRP délocalisée aux urgences pédiatriques nous avons choisi d'examiner quatre paramètres susceptibles d'être influencés par l'utilisation d'un automate délocalisé :

- la durée de consultation,
- le nombre d'examens complémentaires ajoutés la CRP,
- le nombre de prélèvements supplémentaires nécessitant pour ces examens,
- le cout des examens biologiques prescrits (en euros et en B) lors du passage aux urgences pédiatriques.

Les résultats obtenus sont reportés sur le tableau suivant :

	2019	2022	pValue
Durée de consultation (minute)	298,2 [283,8-312,6]	232,2 [221,0-243,5]	<0,0001
Nombre d'examens complémentaires	6,86 [6,58-7,14]	0,73 [0,54-0,92]	
Nombre de prélèvements supplémentaires	2,65 [2,58-2,72]	0,27 [0,17-0,36]	
Cout (en euros)	75,77 [70,22-81,31]	17,09 [15,51-18,67]	
Cout (en Nombre de B)	280,6 [260,1-301,1]	63,3 [57,45-69,15]	
Les variables quantitatives sont décrites par leur Moyenne[95%Low-95%High]			

Tableau IX : Evaluation de l'impact de la CRP délocalisée sur la durée de consultations, le nombre d'examens complémentaires, le nombre de prélèvements supplémentaires et le cout des examens biologiques (en euros et en B).

La durée moyenne de consultations aux urgences pédiatriques en 2019 était environ de 298 minutes (soit environ 5 heures). En 2022, après mise en place de la CRP délocalisée la durée moyenne de consultation a été significativement réduite (pValue<0,0001) réduite à 232 minutes (soit environ 4 heures).

Concernant la préservation du capital veineux de l'enfant, en 2019, le nombre de prélèvements supplémentaires effectués (en plus du prélèvement nécessaire pour le dosage de la CRP) était de 2,65 tubes pour un total d'environ 6,86 examens complémentaires demandés. Ces examens biologiques ont engendré un cout moyen de 75,8 euros par patient, correspondant à 280 B (coût du B à 0,27 centimes d'euros en 2022 et 2019).

En 2022, ces paramètres sont significativement réduits (pValue<0,0001). Le nombre de prélèvements supplémentaires est passé à seulement 0,27 tube par patient (soit une diminution d'environ 2 tubes, soit une réduction d'environ 5 mL du volume de sang prélevé), avec seulement 0,73 examens complémentaires demandés. 93% des enfants du groupe CRP délocalisée n'ont eu aucun prélèvement supplémentaire et examen biologique.

En conséquence, les couts en examens biologiques ont considérablement baissé soit 17,1 € (63B) comparé à 75,8 € (280B).

La nature des examens complémentaires demandés sont relativement similaires entre les deux périodes : NFS, hémoculture, ionogramme sanguin, ECBU, TP, TCA, sérologie virales, examen cyto bactériologique du LCR, recherche de paludisme. En revanche, la seule différence concernant les examens complémentaires est l'ajout de la demande de PCR Sars-Cov2/PCR Triplex (Grippe A/B + VRS + Sars-Cov2) en 2022.

Dans un second temps , nous avons entrepris une analyse des différents groupes de patients, en fonction de la valeur de CRP, afin d'évaluer l'impact de la CRP délocalisée sur chacun de ces groupes.

9.4.1 IMPACT SUR LA DUREE DES CONSULTATIONS SELON LA VALEUR DE LA CRP

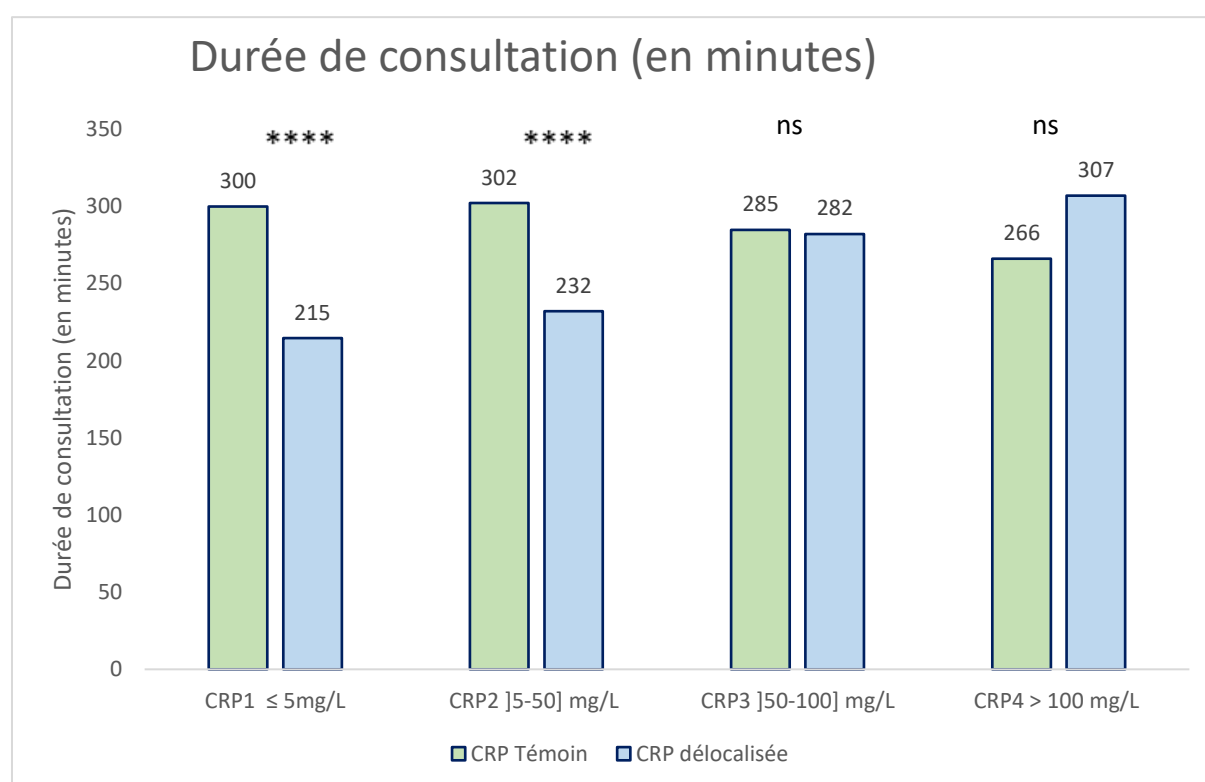


Figure 9 : Durée moyenne (en minutes) des consultations aux urgences pédiatriques en 2019 et 2022 dans les différents groupes de CRP.

Il existe une baisse significative de la durée de consultations avec un retour à domicile plus rapide en 2022 chez les patients du groupe CRP1 (214,7 minutes contre 299,8 minutes) et CRP2 (232 minutes contre 302,1 minutes). Ce résultat est concordant avec le seuil d'hospitalisation fixés par les pédiatres du CHU d'Orléans (discussion d'hospitalisation si CRP > 50 mg/L sinon retour à domicile). En 2019, cette baisse n'est pas observée étant donné que les patients sont gardés jusqu'à la validation de tous les examens biologiques dont la CRP.

Pour les patients des groupes CRP3 et 4 (soit CRP > 50 mg/L), il n'y a pas de différences significatives (figure 9) sur le retour à domicile des patients. Cette absence de différence significative pour le paramètre « le retour à domicile » peut s'expliquer par la nécessité d'effectuer des examens clinico-biologiques supplémentaires, ce qui peut entraîner une exploration plus approfondie avant leur retour à domicile.

9.4.2 IMPACT SUR LA PRESERVATION DU CAPITAL VEINEUX SELON LA VALEUR DE LA CRP

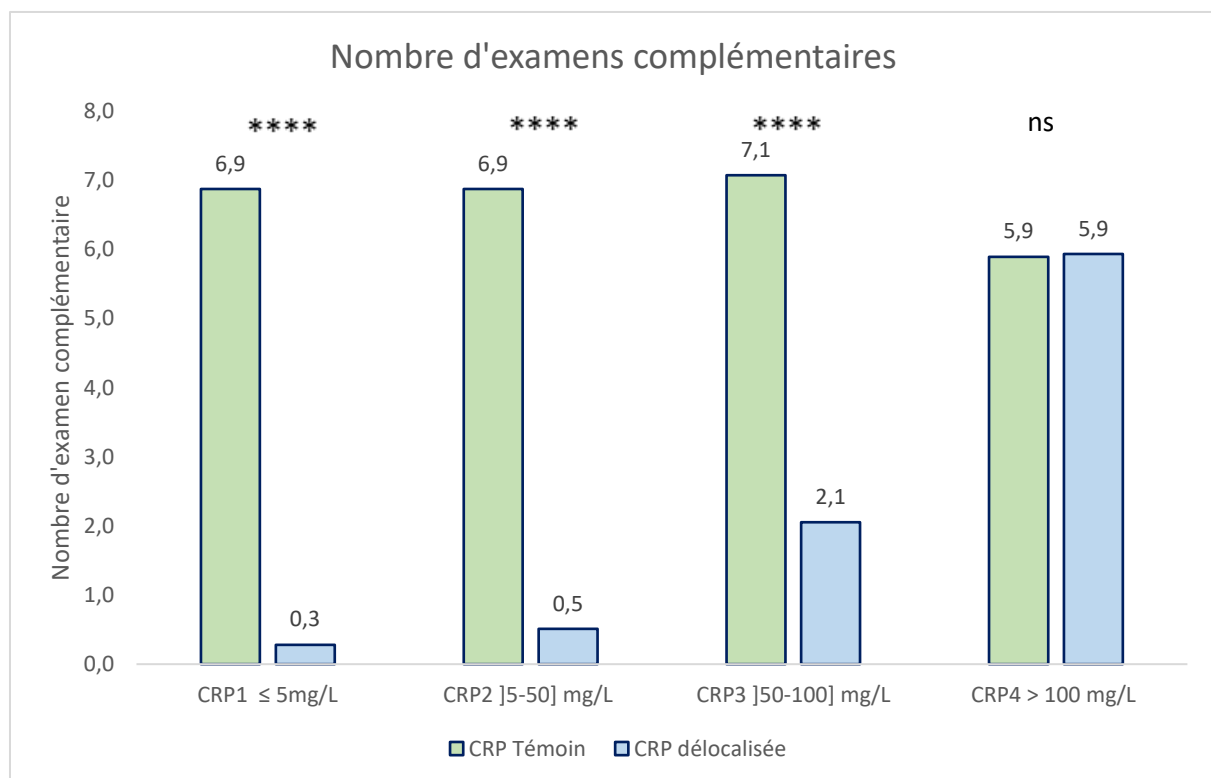


Figure 10 : Nombre moyen d'examens complémentaires demandés par patient aux urgences pédiatriques en 2019 et 2022 dans les différents groupes de CRP.

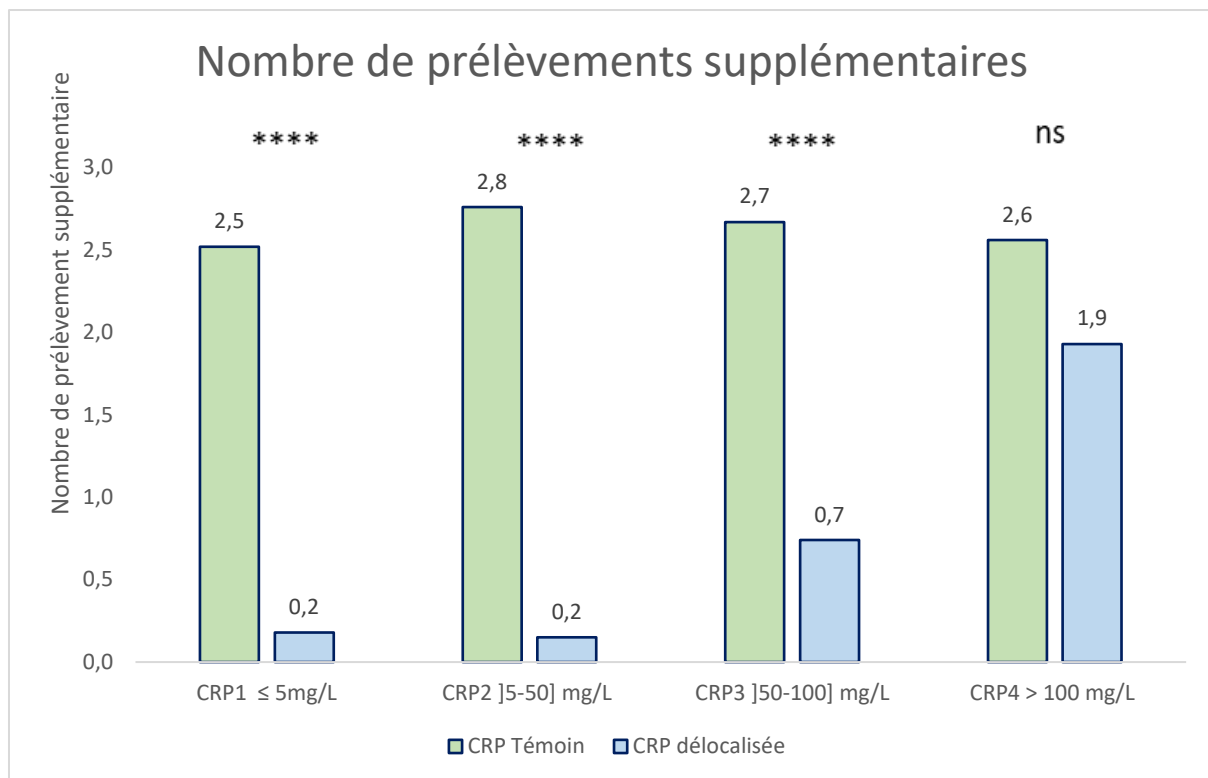


Figure 11 : Nombre moyen de prélèvements supplémentaires demandés par patient aux urgences pédiatriques en 2019 et 2022 dans les différents groupes de CRP.

Une diminution significative du nombre de prélèvements et d'examens biologiques complémentaires est observée chez les patients appartenant aux groupes CRP 1, CRP 2 et CRP3 soit $CRP \leq 100$ mg/L (Figure 10 et 11). Ces patients représentent environ 97% de notre cohorte, un nombre non négligeable de patients jeunes chez qui on préserve leur capital veineux.

9.4.3 IMPACT SUR LE COUT DES EXAMENS BIOLOGIQUES SELON LA VALEUR DE LA CRP

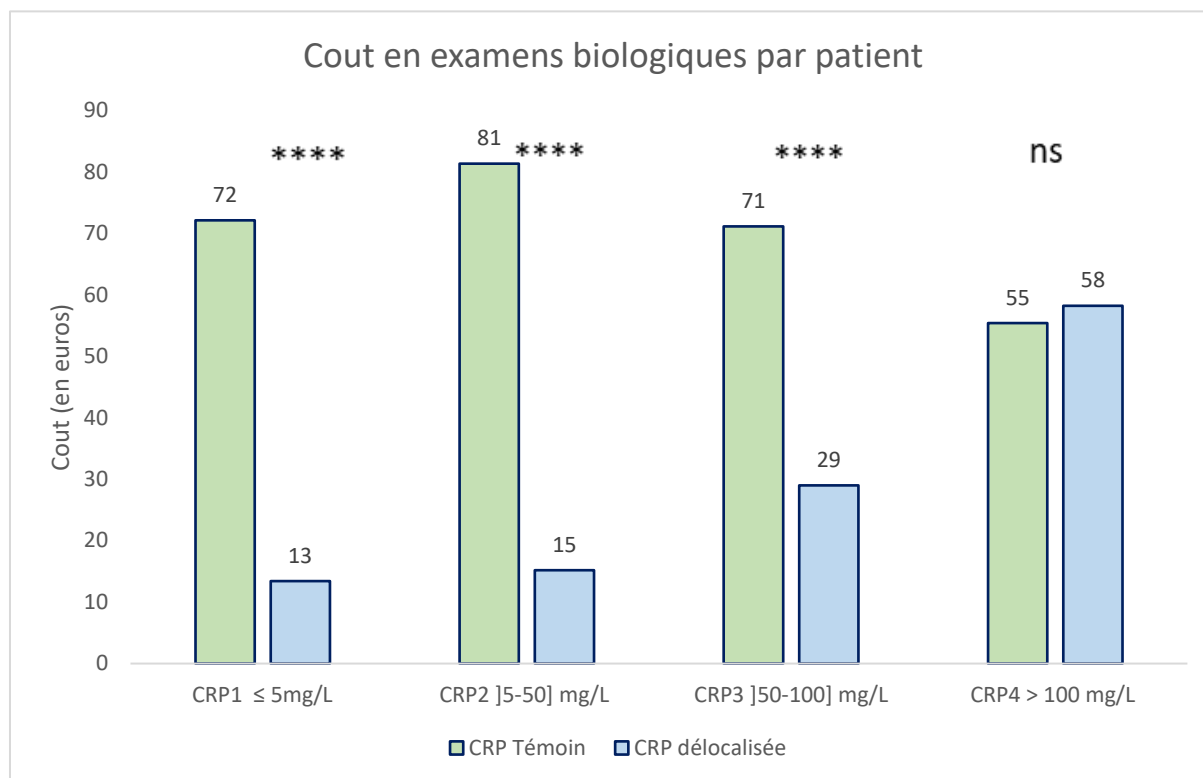


Figure 12 : Coût moyen des examens biologiques en euros par patient aux urgences pédiatriques en 2019 et 2022 dans les différents groupes de CRP.

Nous observons la même tendance en ce qui concerne les coûts générés par les examens biologiques (figure 12). En 2019, lorsque la CRP ≤ 100 mg/L, les examens biologiques représentaient un coût entre 70 et 80 euros par patient. En 2022, ces coûts sont réduits en moyenne entre 13 et 30 euros par patient, soit une réduction d'environ 43% (40 euros) par rapport à 2019, lié à la mise en place de la CRP délocalisée.

10 DISCUSSION

Cette étude rétrospective, observationnelle, monocentrique et non randomisée avait pour but d'évaluer l'impact de la mise en place de la CRP délocalisée aux urgences pédiatriques du CHU d'Orléans. Pour cela, nous avons comparé une population dont le dosage de la CRP standard a été réalisé au laboratoire, à une population dont le dosage de la CRP a été réalisé au lit du patient. Nous avons choisi de comparer quatre paramètres majeurs qui sont : la durée de consultations aux urgences, le nombre de prélèvements supplémentaires, le nombre d'examens complémentaires à la CRP et le cout des examens biologiques.

La durée moyenne de consultation dans la population témoin est de 298 min, et de 232 min dans la population CRP délocalisée. Concernant le groupe témoin, le nombre moyen de prélèvements supplémentaires effectués était de 2,65 tubes avec 6,86 examens demandés, soit un cout moyen de 75,8 euros par enfant. Sur le groupe CRP délocalisée, le nombre moyen de prélèvements est de 0,27 tubes par enfant, avec 0,73 examens demandés (dont 93% des enfants n'ont eu aucun prélèvement supplémentaire et examens biologiques), soit un cout moyen de 17,1 euros.

Ces résultats concordent avec les études de *Roulliaud et al.* (68 enfants inclus) (35) et *Cohen et al.* (572 enfants inclus) (44) qui montrent une diminution significative du temps de consultation dans les services des urgences pédiatriques hospitaliers (gain de 2h dans leurs études prospectives) ainsi qu'une diminution du nombre d'examens biologiques demandés et de leur cout.

L'analyse des différents sous-groupes de concentration de CRP, dans **la population CRP délocalisée**, a pu démontrer que le gain de temps constaté est le plus significatif pour le groupe CRP [≤ 50 mg/L] au CHU d'Orléans. En effet, nous n'observons pas de baisse du temps de passage dans le groupe CRP 50-100 mg/L, car les patients sont gardés pour surveillance ou complément d'analyses. D'autre part si on analyse l'ensemble des patients ayant une CRP [≤ 100 mg/L], une réduction de 2 tubes de moins en moyenne ainsi qu'une réduction du cout des examens biologiques (divisé par 4) sont observées dans groupe CRP délocalisée. Dans ce cas l'intérêt est triple : un RAD facilité, la préservation du capital veineux et la réduction des couts des examens biologiques.

Concernant le groupe CRP [> 100 mg/L], nous avons pu observer que la CRP délocalisée n'a pas d'impact sur la prise en charge du patient, car il s'agit de patients graves d'emblée qui nécessitent des examens complémentaires biologiques, radiologiques et parfois une hospitalisation de courte durée.

Dans la **population CRP témoin**, quelque soit la valeur de la CRP (groupes CRP1, CRP2, CRP3 ou CRP4), aucune différence significative n'a été observée en ce qui concerne la durée de consultation, le nombre de prélèvements supplémentaires, les examens biologiques prescrits ou le coût des examens.

L'étude menée au CHU d'Orléans présente l'avantage d'avoir une grande cohorte de patients ($n=1490$), avec des données fiables recueillies auprès du département d'information médical de l'hôpital, offrant ainsi une bonne robustesse statistique. Au cours de l'étude nous avons mis en évidence une division par 4 du coût des examens biologiques du patient malgré un coût réactif du dosage de la CRP largement plus élevé sur l'automate de biologie délocalisée (5€ par test) qu'au laboratoire (0,60€ par test).

En somme, la biologie délocalisée présente certains avantages significatifs dans la prise en charge du patient. Les dosages sont effectués directement au lit du patient dans le service clinique. Cela permet un rendu très rapide des résultats (environ 3 minutes pour la CRP), contrairement aux résultats fournis par le laboratoire qui sont soumis aux délais liés à l'acheminement du prélèvement, aux étapes pré-analytiques (enregistrement, centrifugation), au délai de réalisation du dosage en laboratoire, ainsi qu'à la validation technique du résultat (ce qui peut prendre plus d'une heure). La quantité sanguine nécessaire au dosage correspond à un faible volume de sang total capillaire prélever au bout du doigt (environ 2,5 μ L), moins contraignant qu'un prélèvement veineux de 5 ml sur tube hépariné. De plus, l'automate est simple d'utilisation, ce qui permet au personnel médical et paramédical des services cliniques de recevoir une formation adéquate et d'être habilité à son utilisation.

D'autres paramètres non quantifiables sur cette étude sont à prendre à compte, notamment la nette diminution du stress des parents lors d'un retour à domicile plus rapide des enfants. L'intégration du dosage de la CRP délocalisée dans le service clinique a été favorablement accueillie par le personnel infirmier, même si cela s'ajoute à leurs tâches habituelles, car cela permet de gagner du temps en réduisant le nombre de prélèvements à effectuer. En effet, 93% de la population en 2022 n'a pas eu besoin de prélèvements veineux, se contentant uniquement du dosage de la CRP sur sang capillaire. L'exploitation de données supplémentaires sur la durée du temps consacré par les infirmiers par patient pourrait étayer ces observations.

Concernant les écueils, il peut exister des biais liés aux habitudes du centre, notamment la discussion d'une hospitalisation lorsque CRP est ≥ 50 mg/L. Notre analyse médico économique n'a pas analysé l'impact sur la prescription d'examens d'imagerie médicale.

Cependant, la responsabilité des automates de biologie délocalisée incombe au laboratoire, qui doit mettre en place une logistique conséquente pour assurer leur suivi et leur maintenance. Les CIQ sont passés une fois par semaine pour encadrer les séries de patients. La formation et l'habilitation du personnel médical et paramédical à l'utilisation de l'automate sont encadrées et suivies par le personnel du laboratoire. La connexion informatique de l'automate est aussi une tâche longue et compliquée. De plus, les EBMD sont responsables d'une diminution de l'activité (nombre de B) du laboratoire. En effet, d'une part ils ne sont pas cotés et d'autre part comme démontré dans l'étude, ils participent à une diminution des examens biologiques prescrits.

L'accroissement des requêtes concernant les examens de biologie médicale délocalisés au fil des années suscite une attention accrue. Toutefois, une approche prudente s'impose, impliquant une analyse approfondie des intérêts liés à la prise en charge des patients, des intérêts sur l'organisation des services cliniques, ainsi qu'une EME, préalablement à toute implantation des EBMD.

11 CONCLUSION

Au total, la présence de l'automate de biologie délocalisée aux urgences pédiatriques a permis une diminution de la durée de consultation (gain de 1h environ) lorsque le dosage de la CRP est inférieur à 50 mg/L soit chez 87% de notre cohorte. Ce qui correspond aux patients qui ne sont pas hospitalisés. Elle permet également de préserver le capital veineux de l'enfant (2 tubes en moins) lorsque le dosage de la CRP est inférieur à 100 mg /L. Par ailleurs, le cout des examens biologiques est divisé par 4 environ chez les patients avec une CRP inférieure à 100 mg/L.

Nous avons démontré l'intérêt de l'utilisation de la CRP délocalisée, en première intention, pour permettre un tri rapide des patients se présentant aux urgences pédiatriques. Cela peut contribuer à diminuer la tension aux urgences, en plus, des autres avantages sur la prise en charge du patient. Le service médical rendu de la biologie délocalisée par son intérêt pratique et économique dans le cadre de la diminution des dépenses de santé est considérable.

« Points essentiels »: Gain de temps, épargne sanguine et veineuse, baisse des couts pour ce type de patients en dépit d'un cout supérieur de l'analyse délocalisée.

12 BIBLIOGRAPHIE

1. Ordonnance n° 2010-49 du 13 janvier 2010 relative à la biologie médicale.
2. Masson E. EM-Consulte. [cité 28 déc 2023]. Examens de biologie médicale délocalisés. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/959480/examens-de-biologie-medecale-delocalises>
3. Arrêté du 13 août 2014 fixant les catégories de professionnels de santé autorisés à réaliser des prélèvements d'échantillons biologiques aux fins d'un examen de biologie médicale et la phase analytique de l'examen de biologie médicale en dehors d'un laboratoire de biologie médicale ainsi que les lieux de réalisation de ces phases - Légifrance [Internet]. [cité 3 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000029401851/>
4. SH-REF-02-(2012).pdf [Internet]. [cité 28 déc 2023]. Disponible sur: [https://tools.cofrac.fr/documentation/SH-REF-02-\(2012\)](https://tools.cofrac.fr/documentation/SH-REF-02-(2012))
5. Envision Intelligence [Internet]. [cité 28 déc 2023]. Europe Point-of-care Diagnostic Market - Size, & Trends (2018 – 2024). Disponible sur: <https://www.envisionintelligence.com/industry-report/europe-point-of-care-diagnostic-market/>
6. Beauvieux MC, Bost E, Castaing-Mouhica G, Terral C, Berthon N, Martinel I, et al. Examens de biologie médicale délocalisée : place de la France dans le monde Enquête nationale en 2019 dans les établissements de santé. *Annales de Biologie Clinique*. 1 juill 2020;78(4):363-82.
7. Lobies A. La biologie délocalisée: point de vue de certains professionnels de santé et de l'impact sur le parcours de soins.
8. St John A, Price CP. Economic Evidence and Point-of-Care Testing. *Clin Biochem Rev*. août 2013;34(2):61-74.
9. Scalise D. Poised for growth. Point-of-care testing. *Hosp Health Netw*. sept 2006;80(9):77-83.
10. Abstracts_Biarritz_2021.pdf [Internet]. [cité 11 mars 2024]. Disponible sur: https://criticalcaretesting-biarritz2021.eu/src/ressources/pres/Abstracts_Biarritz_2021.pdf
11. Kankaanpää M, Holma-Eriksson M, Kapanen S, Heitto M, Bergström S, Muukkonen L, et al. Comparison of the use of comprehensive point-of-care test panel to conventional laboratory process in emergency department. *BMC Emerg Med*. déc 2018;18(1):43.
12. Goyder C, Tan PS, Verbakel J, Ananthakumar T, Lee JJ, Hayward G, et al. Impact of point-of-care panel tests in ambulatory care: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. févr 2020;10(2):e032132.
13. Pines JM, Zocchi MS, Carter C, Marriott CZ, Bernard M, Warner LH. Integrating Point-of-care Testing Into a Community Emergency Department: A Mixed-methods Evaluation. *Acad Emerg Med*. oct 2018;25(10):1146-56.
14. Jang JY, Shin SD, Lee EJ, Park CB, Song KJ, Singer AJ. Use of a comprehensive metabolic panel point-of-care test to reduce length of stay in the emergency department: a randomized controlled trial. *Ann Emerg Med*. févr 2013;61(2):145-51.
15. Gestions hospitalières. 2021 [cité 8 janv 2024]. Évaluation médico-économique. Disponible sur: <https://gestions-hospitalieres.fr/evaluation-medico-economique/>

16. Bulletin Officiel n°99/48 [Internet]. [cité 8 janv 2024]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/fichiers/bo/1999/99-48/a0483185.htm>
17. guide_methodo_vf.pdf [Internet]. [cité 8 janv 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf
18. Bajeux E. L'évaluation médico-économique : principes et objectifs. *Transfusion Clinique et Biologique*. 1 sept 2019;26(3, Supplement):S17-8.
19. Moranne O, Roux C, Ion IM, Chkair S. Les techniques de plasmaphérèse thérapeutique : une alternative à la rupture d'approvisionnement en immunoglobuline polyvalente dans les pathologies auto-immunes. Étude médico-économique. *Néphrologie & Thérapeutique*. juin 2022;18(3):172-9.
20. Yekhlef F, Decup D, Niclot P, Servan J, Descombes S, Richecœur J, et al. Évaluation médico-économique de l'unité neurovasculaire du centre hospitalier de Pontoise. *Revue Neurologique*. nov 2010;166(11):901-8.
21. Brousse M, Bargnoux AS, Courtais-Coulon C, Badiou S, Kuster N, Compan C, et al. Optimization of Patient Management in the Gynecology Emergency Department Using Point-of-Care Beta hCG. *Diagnostics (Basel)*. 9 juill 2022;12(7):1670.
22. Tillett WS, Francis T. SEROLOGICAL REACTIONS IN PNEUMONIA WITH A NON-PROTEIN SOMATIC FRACTION OF PNEUMOCOCCUS. *J Exp Med*. 30 sept 1930;52(4):561-71.
23. Thompson D, Pepys MB, Wood SP. The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine. *Structure*. févr 1999;7(2):169-77.
24. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Front Immunol*. 2018;9:754.
25. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive Protein. *Journal of Biological Chemistry*. nov 2004;279(47):48487-90.
26. Nanri A, Moore MA, Kono S. Impact of C-reactive protein on disease risk and its relation to dietary factors. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2007;8(2):167-77.
27. C-reactive Protein Molecule Photograph by Molekuul/science Photo Library - Fine Art America [Internet]. [cité 9 mars 2024]. Disponible sur: <https://fineartamerica.com/featured/c-reactive-protein-molecule-molekuulscience-photo-library.html>
28. Salazar J, Martínez MS, Chávez-Castillo M, Núñez V, Añez R, Torres Y, et al. C-Reactive Protein: An In-Depth Look into Structure, Function, and Regulation. *International Scholarly Research Notices*. 16 déc 2014;2014:1-11.
29. marqueurs-inflammation-version-longue.pdf [Internet]. [cité 7 mars 2024]. Disponible sur: <https://conseil-scientifique.public.lu/dam-assets/publications/examens-laboratoire/marqueurs-inflammation-version-longue.pdf>
30. Li Y, Min L, Zhang X. Usefulness of procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP), and white blood cell (WBC) levels in the differential diagnosis of acute bacterial, viral, and mycoplasmal respiratory tract infections in children. *BMC Pulm Med*. déc 2021;21(1):386.
31. Levinson T, Wasserman A. C-Reactive Protein Velocity (CRPv) as a New Biomarker for the Early Detection of Acute Infection/Inflammation. *IJMS*. 22 juill 2022;23(15):8100.
32. Largman-Chalamish M, Wasserman A, Silberman A, Levinson T, Ritter O, Berliner S, et al. Differentiating between bacterial and viral infections by estimated CRP velocity. Chen TH, éditeur. *PLoS ONE*. 7 déc 2022;17(12):e0277401.

33. Bernstein D, Coster D, Berliner S, Shapira I, Zeltser D, Rogowski O, et al. C-reactive protein velocity discriminates between acute viral and bacterial infections in patients who present with relatively low CRP concentrations. *BMC Infect Dis.* déc 2021;21(1):1210.
34. Paran Y, Yablecovitch D, Choshen G, Zeitlin I, Rogowski O, Ben-Ami R, et al. C-reactive protein velocity to distinguish febrile bacterial infections from non-bacterial febrile illnesses in the emergency department. *Crit Care.* 2009;13(2):R50.
35. Roulliaud M, Pereira B, Cosme J, Mourgues C, Sarret C, Sapin V, et al. [Evaluation of the capillary assay of C-reactive protein (CRP) through the length of consultation in pediatric emergencies and its economic impact]. *Ann Biol Clin (Paris).* 1 oct 2018;76(5):545-52.
36. Afinion 2 [Internet]. [cité 12 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.globalpointofcare.abbott/fr/product-details/afinion2-analyzer.html>
37. Abbott. Notice CRP Afinion 2.
38. Manuel d'installation et de formation Afinion™ 2 | Diagnostic rapide en POC – Abbott [Internet]. [cité 6 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.globalpointofcare.abbott/fr/fr/support/product-installation-training/afinion2-install-training-guide.html>
39. SH-INF-33.pdf [Internet]. [cité 12 juin 2023]. Disponible sur: <https://tools.cofrac.fr/documentation/SH-INF-33>
40. SH-GTA-04.pdf [Internet]. [cité 12 juin 2023]. Disponible sur: <https://tools.cofrac.fr/documentation/SH-GTA-04>
41. SH-GTA-14.pdf [Internet]. [cité 12 juin 2023]. Disponible sur: <https://tools.cofrac.fr/documentation/SH-GTA-14>
42. EFLM Biological Variation [Internet]. [cité 12 mars 2024]. Disponible sur: <https://biologicalvariation.eu/search?query=CRP>
43. Vassault A, Grafmeyer D, de Graeve J, Cohen R, Beaudonnet A, Bienvenu J. [Quality specifications and allowable standards for validation of methods used in clinical biochemistry]. *Ann Biol Clin (Paris).* 1999;57(6):685-95.
44. Cohen R, Romain O, Levy C, Perreaux F, Decobert M, Hau I, et al. Impact de la protéine C-réactive (CRP) en microméthode sur la prise en charge des enfants fébriles aux urgences pédiatriques en Ile-de-France. *Archives de Pédiatrie.* déc 2006;13(12):1566-71.

13 ANNEXES

Procédure d'analyse



1 Dégager le dispositif d'échantillonnage de la cassette de dosage en tirant vers le haut.



2 Remplir complètement le capillaire (c) avec l'échantillon du patient (a) ou un contrôle (b). Ne pas essuyer le capillaire.



3 Replacer immédiatement le dispositif d'échantillonnage dans la cassette. L'analyse de la cassette de dosage doit être effectuée dans la minute qui suit.



4 Appuyer sur pour les échantillons patient, ou sur pour les contrôles. Le couvercle s'ouvre automatiquement.



5 Insérer soigneusement la cassette de dosage avec le code-barres à gauche.



6 Fermer le couvercle manuellement pour commencer l'analyse.



7 Appuyer sur et saisir l'identifiant du patient ou sur et saisir le numéro du contrôle. Appuyer sur pour confirmer.



8 Enregistrer le résultat lorsqu'il s'affiche à l'écran. Appuyer sur pour accepter. Le couvercle s'ouvre automatiquement.



9 Retirer et jeter immédiatement la cassette de dosage utilisée. Fermer le couvercle manuellement lorsque l'analyseur n'est pas utilisé.

Annexe 1 : Manuel d'utilisation simplifié de l'Afinion 2®.

INTERFÉRENCES (étude expérimentale indispensable en portée B)
 (étude expérimentale possible si pertinente en portée A pour : Hémolyse, turbidité, bilirubine, médicaments, ... - à prendre en compte dans les facteurs de variabilité - à évaluer si nécessaire)
 Applicable ☐ ; non applicable (à justifier) ☒

Données fournisseurs : Manuel de référence

Interférence

- Aucune interférence significative (0 ± 4 mg/L à CRP < 40 mg/L, 0 ± 10 % à CRP ≥ 40 mg/L) n'a été observée jusqu'aux concentrations suivantes :

Bilirubine	502 μ mol/L (29,3 mg/dL)
Cholestérol	10 mmol/L (400 mg/dL)
Leucocytes*	$50 \times 10^9/L$
Facteur rhumatoïde	1003 IU/mL
Composant amyloïde P sérique	100 mg/L
Triglycérides	8 mmol/L (700 mg/dL)

Médicaments en vente libre et sur prescription :

Acétaminophène (paracétamol)	1334 μ mol/L (0,2 mg/mL)
Acide acétylsalicylique	3611 μ mol/L (0,7 mg/mL)
Amoxicilline (pénicillines)	208 μ mol/L (0,09 mg/mL)
Céfotaxime (céphalosporines)	673 μ mol/L (0,32 mg/mL)
Ciprofloxacine (quinolones)	32 μ mol/L (0,01 mg/mL)
Clindamycine (lincomycines)	90 μ mol/L (0,05 mg/mL)
Érythromycine (macrolides)	83 μ mol/L (0,06 mg/mL)
Ibuprofène	2425 μ mol/L (0,5 mg/mL)
Acide salicylique	4347 μ mol/L (0,6 mg/mL)
Sulfaméthoxazole (sulfamides)	1589 μ mol/L (0,4 mg/mL)
Tétracycline (tétracyclines)	34 μ mol/L (0,02 mg/mL)

Argumentaire de la conclusion : **Conforme**

** Une interférence positive a été observée au-delà de ce niveau de leucocytes. Pour les nouveau-nés, aucune interférence significative des leucocytes n'a été observée jusqu'à $30 \times 10^9/L$.*

- Aucun effet «de crochet» n'est observé jusqu'à des concentrations de CRP de 2000 mg/L.
- Anticoagulants (K_2 -EDTA, héparine de lithium, héparine de sodium) aux concentrations normales dans les tubes de prélèvement sanguin n'interfèrent pas.

Important! Il est possible que d'autres substances et/ou facteurs non répertoriés ci-dessus interfèrent avec le test et faussent les résultats.

Limites du dosage

- Les échantillons de sang dilués ne peuvent pas être utilisés avec l'Afinion CRP. Si la concentration de CRP est supérieure à la gamme de mesure de l'appareil, du sérum ou du plasma dilués peuvent être utilisés.
- Si la valeur de l'Ht est en dehors de l'intervalle 20-60 %, aucun résultat de dosage CRP ne sera fourni et un code d'information sera affiché (consulter «Dépannage»). Dans pareils cas, il est recommandé d'utiliser le sérum ou le plasma pour le dosage CRP.
- Afinion CRP n'est pas conçu pour mesurer la CRP comme marqueur du risque de maladies coronariennes. A cet effet, il convient d'utiliser un dosage de la CRP ultrasensible.

Annexe 2 : Liste des interférences analytiques du dosage de la CRP sur Afinion 2®.

	Biologie Délocalisée : Questionnaires d'habilitation à l'Afinion 2 CRP.	
	M3-LAB ENR-687	Version 2 <i>Page 57/65</i>

1. OBJET

Cet ENR contient les questionnaires d'habilitation initiale et de suivi pour l'automate Afinion.

2. REGLE D'APPLICATION GENERALE

2.1. HABILITATION INITIALE

2.2. HABILITATION DE SUIVI (MAINTIEN DES COMPETENCES)

L'habilitation de suivi pour les utilisateurs se fait de manière séquentielle.

Dans un premier temps par un maintien de compétence avec un relevé d'indicateur.

Si moins de 15% d'erreurs (test rejeté) et au moins 40 échantillons passés dans l'année, le maintien de compétence et donc l'habilitation de suivi est prononcée.

Dans un deuxième temps, si le maintien des compétences par le relevé d'indicateur est non conforme, l'habilitation de suivi se fait par le questionnaire 3.

Questionnaire 1 - HABILITATION INITIALE pour les UTILISATEURS

Critères pour l'obtention de l'habilitation initiale : attestation de formation + 75% de réponses correctes.

Nom :

Prénom :

Fonction :

Date :

1) Comment faut-il prélever le sang total au bout du doigt ?



☐ Photo A

☐ Photo B

Photo A

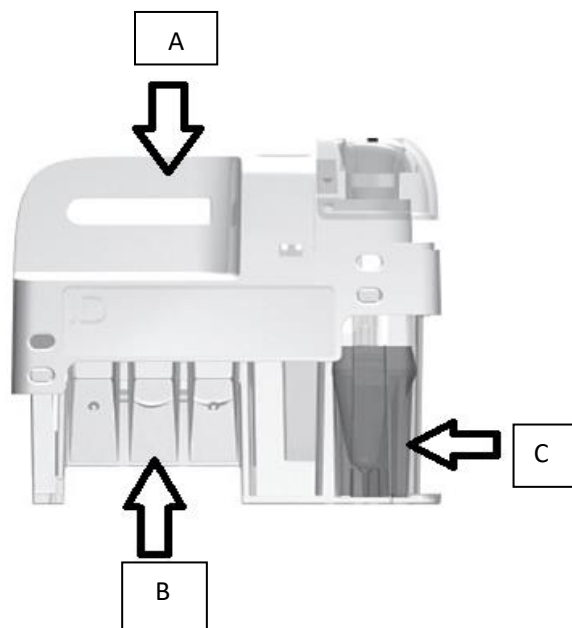
Photo B

2) Où doit-on tenir la cartouche pour éviter de toucher la zone de lecture optique ?

☐ A

☐ B

☐ C



3) La durée du test CRP effectué par l'analyseur Afinion est de

☐ 2 minutes

☐ 3 minutes

☐ 6 minutes

4) En cas d'anomalie constatée par l'analyseur Afinion

- ☐ Stoppe l'analyse et affiche un code information
- ☐ Poursuit l'analyse et délivre un résultat
- ☐ Stoppe l'analyse et délivre un résultat

5) A quelle température se conservent les cartouches dans le service des urgences pédiatriques ?

- ☐ -20°C
- ☐ +4°C
- ☐ Température ambiante

6) Quelle est la stabilité des réactifs CRP à température ambiante ?

- ☐ Jusqu'à la date de péremption
- ☐ 10minutes
- ☐ 4semaines

7) Au-delà de quel taux d'hématocrite, l'analyseur Afinion est-il en limite de capacité ?

- ☐ 40%
- ☐ 50%
- ☐ 60%

8) Après ouverture de la pochette, les réactifs Afinion CRP restent stables pendant

- ☐ 10 minutes
- ☐ 1 heure
- ☐ 1 jour

9) Après avoir prélevé l'échantillon capillaire dans quel délai faut-il passer la cartouche réactif sur l'analyseur ?

- ☐ Immédiatement
- ☐ 1 heure
- ☐ 1 jour

10) Les kits Afinion CRP peuvent-ils être congelés ?

- ☐ Oui sans contre-indication
- ☐ Oui pendant une durée maximum de 6mois
- ☐ Non jamais

11) L'analyseur Afinion nécessite un échantillon de

- ☐ 0,15µL
- ☐ 2,5µL
- ☐ 15µL

12) Sur quel type de prélèvement, le taux de CRP ne peut-il pas être réalisé ?

- ☐ Plasma
- ☐ Sang total
- ☐ Urine

13) La cartouche ne peut être insérée dans l'analyseur Afinion2® que dans un seul sens.

- ☐ Vrai
- ☐ Faux



14) Les réactifs CRP doivent être stocker à l'abri de la lumière directe du soleil.

- ☐ Vrai
- ☐ Faux

15) Le port des gants est-il obligatoire ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

16) La cartouche de réactif n'est pas utilisable si :

- ☐ Elle est humide
- ☐ Le sachet déshydratant est absent
- ☐ Le sachet de conditionnement est ouvert pendant plus de 10 minutes

17) Les cartouches usagées sont des déchets sanguins contaminés et doivent être traités comme tels

- ☐ Vrai
- ☐ Faux

18) Faut-il éteindre l'analyseur ?

- ☐ Oui tous les soirs
- ☐ Une fois par semaine
- ☐ Jamais

NE PAS REMPLIR

Pourcentage de bonnes réponses :

Vérifié par :

Date :

Questionnaire 3 - HABILITATION DE SUIVI pour les utilisateurs

Critères pour l'obtention de l'habilitation de suivi : habilitation initiale encore valide +
75% de réponses correctes.

Nom :

Prénom :

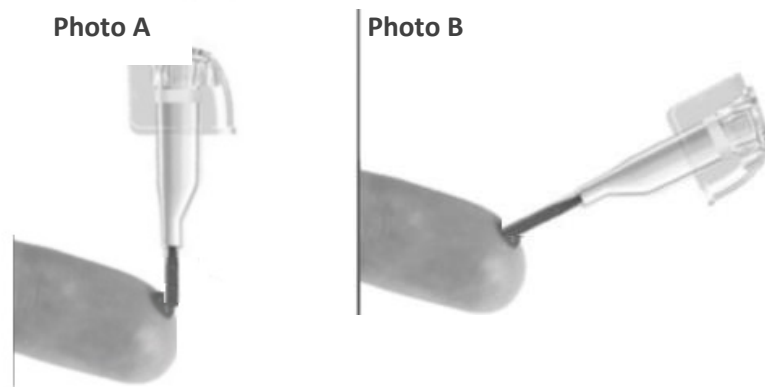
Fonction :

Date :

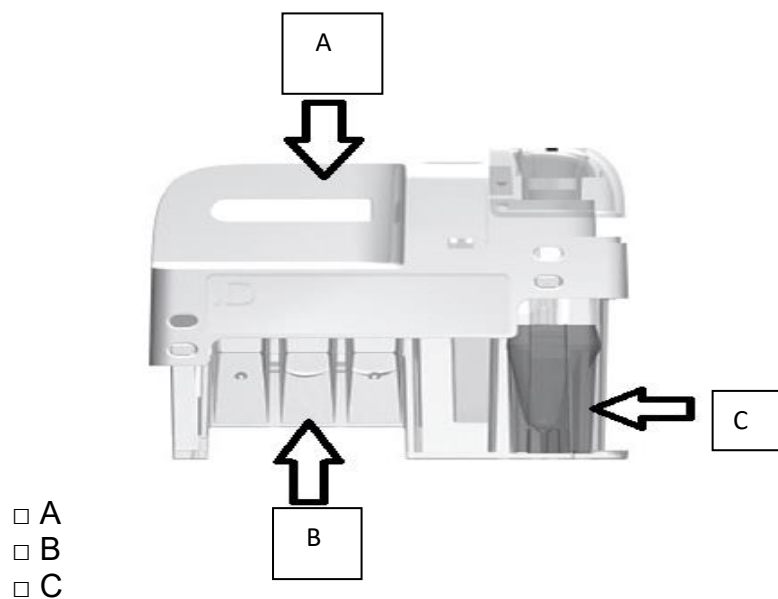
1) Comment faut-il prélever le sang total au bout du doigt ?

☐ Photo A

☐ Photo B



2) Où doit-on tenir la cartouche pour éviter de toucher la zone de lecture optique ?



3) En cas d'anomalie constatée par l'analyseur Afinion

- ☐ Stoppe l'analyse et affiche un code information
- ☐ Poursuit l'analyse et délivre un résultat
- ☐ Stoppe l'analyse et délivre un résultat

4) Quelle est la stabilité des réactifs CRP à température ambiante ?

- ☐ Jusqu'à la date de péremption
- ☐ 10minutes
- ☐ 4semaines

5) Les kits Afinion CRP peuvent-ils être congelés ?

- ☐ Oui sans contrindication
- ☐ Oui pendant une durée maximum de 6mois
- ☐ Non jamais

6) Les réactifs CRP doivent être stocker à l'abri de la lumière directe du soleil.

- ☐ Vrai
- ☐ Faux

7) Faut-il éteindre l'analyseur ?

- ☐ Oui tous les soirs
- ☐ Une fois par semaine
- ☐ Jamais

NE PAS REMPLIR

Pourcentage de bonnes réponses :

Vérifié par :

Date :

Annexe 3 : Questionnaires d'habilitations initiales et de suivi des utilisateurs de l'Afinion 2®.

CRP VARIO

Suivre scrupuleusement les instructions de cette notice. La fiabilité des résultats du dosage ne peut pas être garantie si ces instructions ne sont pas strictement respectées.

Faire attention aux modifications : Révision de janvier 2020.

DOMAINE D'APPLICATION

Le dosage CRP Vario [CRP_V] est destiné à la détermination quantitative immunoturbidimétrique *in vitro* de la protéine C-réactive dans le sérum et le plasma (héparinate de sodium et de lithium) humains à l'aide des analyseurs ARCHITECT c Systems. La quantification de la protéine C-réactive est utile pour le diagnostic et l'évaluation d'une infection, d'une lésion tissulaire ainsi que de troubles inflammatoires.

RESUME ET EXPLICATION DU TEST

La protéine C-réactive (CRP) est une protéine de phase aiguë dont la concentration s'élève de façon non spécifique en réponse à une inflammation. La concentration de CRP augmente en cas de processus inflammatoire, particulièrement en réponse à une infection pneumococcique (bactérienne), à une maladie histolytique et à d'autres états pathologiques. En cas de variations intra-individuelles des taux de CRP, l'utilisation du dosage pour le choix d'une thérapie est très limitée. Ces variations intra-individuelles des taux de CRP varient entre 30 et 60 %. Des mesures sérielles peuvent être requises pour l'estimation de la moyenne réelle de CRP selon son utilisation pour chaque patient. La CRP est utilisée comme marqueur ou indicateur non spécifique dans le cadre du diagnostic d'un état infectieux ou inflammatoire ; elle est également utilisée pour la surveillance de la réponse thérapeutique des patients dans le cadre d'un traitement pharmacologique ou suite à une intervention chirurgicale.

PRINCIPES DE LA METHODE

MULTIGENT CRP Vario est un dosage immunologique latex mis au point pour une mesure précise et reproductible des taux sanguins de CRP dans le sérum et le plasma. S'il se produit une réaction antigène-anticorps entre la CRP présente dans l'échantillon et l'anticorps anti-CRP qui a été adsorbé par les particules de latex, il en résulte une agglutination. Cette agglutination se manifeste par une variation d'absorbance (à 572 nm) proportionnelle à la quantité de CRP présente dans l'échantillon. Trois différentes méthodes (méthode Ultrasensible [CRP16], méthode Standard [CRP32] et méthode "Wide Range" [CRP48]) permettent de couvrir un large domaine de mesure analytique.

Méthodologie : Turbidimétrie/Immuno-turbidimétrie

REACTIFS

Kit de réactifs

MULTIGENT CRP Vario contient deux réactifs conditionnés comme suit :

[REF] 6K26-30

[R1] 2 x 37 ml
[R2] 2 x 37 ml

[REF] 6K26-41

[R1] 3 x 86 ml
[R2] 3 x 86 ml

Méthode	Le nombre de tests réalisables par kit est estimé à*	
	[REF] 6K26-30	[REF] 6K26-41
Ultrasensible	600	2 192
Standard	600	2 192
"Wide range"	500	1 836

*Ce calcul est fondé sur le volume minimum de réactif dans chaque kit.

Composants réactifs	Concentration
[R1] Tampon glycine (pH 7.0)	1,28 %
[R2] Anticorps polyclonaux anti-CRP (lapin) adsorbés sur des particules en latex	0,2 %

Composants inactifs :

[R1] contient de l'albumine bovine (≤ 1 %) et de l'azide de sodium ($< 0,1$ %).

[R2] contient de l'albumine bovine ($\leq 0,1$ %) et de l'azide de sodium ($< 0,1$ %).

FOR USE WITH
ARCHITECT



CRP Vario

[REF] 6K26-30 et 6K26-41

G62681R06

B6K262

MANIPULATION ET CONSERVATION DES REACTIFS

Manipulation des réactifs

- [R1] Prêt à l'emploi.
- [R2] Prêt à l'emploi.
- Si des bulles d'air sont présentes dans la cartouche de réactif, les éliminer à l'aide d'un bâtonnet neuf. Il est également possible de laisser les réactifs reposer à la température de conservation appropriée pour permettre aux bulles de se dissiper. Afin de limiter la perte en volume, ne pas utiliser de pipette de transfert pour éliminer les bulles.

ATTENTION : La présence de bulles d'air dans les réactifs peut compromettre la détection correcte du niveau de réactif dans la cartouche, entraînant une aspiration insuffisante de réactif qui peut se répercuter sur les résultats.

Conservation des réactifs

- Les réactifs non ouverts sont stables jusqu'à leur date de péremption s'ils sont conservés entre 2 et 8 °C.
- Les réactifs ouverts conservés à bord de l'appareil sont stables pendant 60 jours.

Indications d'altération

Une instabilité ou une altération du produit est à craindre si l'on constate des signes visibles de fuite, une turbidité importante, une croissance microbienne ou si la calibration ne répond pas aux critères indiqués dans la notice du dosage correspondante et/ou dans le **Manuel Technique ARCHITECT** ou si les contrôles ne répondent pas aux critères indiqués.

MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS

Précautions d'emploi

- [W/D]
- Pour diagnostic *in vitro*.
- Ne pas utiliser les composants au-delà de leur date de péremption.
- Ne pas mélanger des composants provenant de kits portant des numéros de lots différents.
- [Rx ONLY]
- ATTENTION :** Ce produit nécessite la manipulation d'échantillons humains. Il est recommandé de considérer tous les produits d'origine humaine comme potentiellement infectieux et de les manipuler selon les règles OSHA Standard on Bloodborne Pathogens.¹ Les produits contenant ou susceptibles de contenir des agents infectieux doivent être manipulés selon les règles de biosécurité de niveau 2² ou autres règles de biosécurité en vigueur^{3,4}.

Les mises en garde et précautions suivantes sont applicables pour : [R1] et [R2]	
Contient de l'azide de sodium.	
EUH032	Au contact d'un acide, dégage un gaz très toxique.
Elimination	
P501	Éliminer le contenu / récipient conformément aux réglementations locales.

- Pour de plus amples informations sur les mesures de sécurité lors du fonctionnement de l'analyseur, se référer au **Chapitre 8** du **Manuel Technique ARCHITECT**.
- Pour connaître les informations les plus récentes sur les risques, se référer à la fiche de données de sécurité du produit.
- Les fiches de données de sécurité sont disponibles sur www.corelaboratory.abbott ou auprès du Service Clients Abbott.

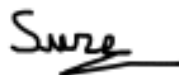
ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) Mr VARADARASSOU Surendhar

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : **22114393**

N° Thèse : **25**

Nom et Prénom : **VARADARASSOU Surendhar**

Sujet : **Évaluation médico-économique de la mise en place de la CRP en biologie
délocalisée aux urgences pédiatriques au CHU d'Orléans.**

Tours, le : **29 avril 2024**

Le(s) Directeur(s) de Thèse :
Nom(s) et signature(s)

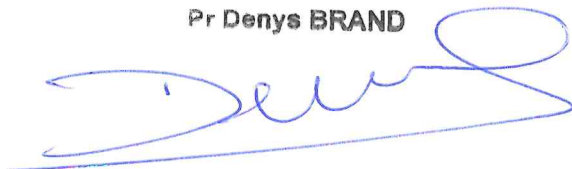
C.H.R.U. - TOURS
Hôpital Trouessart
Laboratoire de Biochimie
Dr Eric PIVER
02 47 47 61 17
e-mail : piver_e@med.univ-tours.fr

Dr Thomas FRANCIA
CHU d'Orléans
Laboratoire de Biochimie
14 avenue de l'hôpital - 45067 Orléans Cedex 2
thomas.francia@chu-orleans.fr

Vu et Transmis :
Le Doyen

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



NOM, PRÉNOM de l'étudiant : VARADARASSOU Surendhar

N° 25

TITRE DE LA THÈSE

Evaluation médico-économique de la mise en place de la CRP en biologie délocalisée aux urgences pédiatriques du CHU d'Orléans.

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Introduction : Le CHU d'Orléans a mis en place le dosage de la CRP en biologie délocalisée sur automate Afinion® 2 Abbott aux urgences pédiatriques afin de fluidifier le passage des patients en facilitant un retour plus rapide à domicile. L'objectif de l'étude était de réaliser une évaluation médico économique de la CRP en biologie délocalisée.

Matériel et Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique non randomisée menée au CHU d'Orléans de janvier 2019 à novembre 2022, incluant des enfants admis aux services des urgences pédiatriques. Deux groupes d'enfants ont été comparés : le groupe témoin, pour lequel la CRP était dosée au laboratoire sur Architect C8000® Abbott, et le groupe CRP délocalisée dosée dans le service des urgences. Nous avons comparé pour ces deux groupes : la durée des consultations, le nombre d'examens biologiques complémentaires à la CRP, le nombre de prélèvements par patient et le coût des examens biologiques.

Résultats : 1490 enfants ont été inclus dans l'étude. La durée moyenne de consultation dans le groupe témoin était de 298 min, et de 232 min dans le groupe CRP délocalisée. Concernant le groupe témoin, le nombre moyen de prélèvements supplémentaires effectués était de 2,65 tubes avec 6,86 examens demandés, soit un coût moyen de 75,8 euros par enfant. Sur le groupe CRP délocalisée, le nombre moyen de prélèvements était de 0,27 tubes par enfant, avec 0,73 examens demandés (93% des enfants n'ont eu aucun tube supplémentaire et examen biologique demandé), soit un coût moyen de 17,1 euros.

L'utilisation du dosage de la CRP délocalisée, chez les enfants avec une CRP $\leq 50\text{mg/L}$ permettait une réduction de temps de passage d'une heure. Pour une CRP $< 100\text{ mg/L}$, moins de tubes étaient prélevés (2 en moyenne) dans le groupe CRP délocalisée entraînant une réduction de 75 % du coût des examens complémentaires de biologie.

Conclusion : Notre étude démontre le bénéfice de l'utilisation de la CRP délocalisée dans un service des urgences pédiatriques : 1) Amélioration de l'organisation du service, réduction du temps de passage du patient et réduction du volume de sang prélevé pour des dosages souvent systématiques chez des enfants au capital veineux délicat et 2) Gain économique en diminuant le coût des examens biologiques.

MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LABIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY

Etude médico-économique, CRP, urgences pédiatriques, biologie délocalisée, Afinion 2, CRP délocalisée.

JURY

PRÉSIDENT : Pr Claire POUPLARD, PU-PH laboratoire d'hématologie-hémostase, CHU de Tours

MEMBRES : Dr Éric PIVER, MCU-PH laboratoire de Biochimie CHU de Tours

Dr Thomas FRANCIA, PH laboratoire de Biochimie CHU d'Orléans

Pr Christian ANDRES, PU-PH laboratoire de Biochimie CHU de Tours

Dr Lolita LEGUAY, PH service des urgences pédiatriques CHU d'Orléans

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : le 05 juin 2024, à la faculté de pharmacie Philippe-Maupas, Tours