



28 & 29 novembre 2014

Bordeaux  
Hôtel Pullman Aquitania

15<sup>èmes</sup> Journées

d'Urgences Pédiatriques du Sud-Ouest



# Qu'attendre de la biologie dans la douleur abdominale de l'enfant ?

*Pr Alain Martinot*

*Pédiatrie générale, urgences et maladies infectieuses,*

*CHRU de Lille*

*EA 2694 Epidémiologie - Santé Publique et Qualité des soins*

*Université de Lille*



Centre Hospitalier Régional  
Universitaire de Lille



**Table 1** Causes of acute abdomen in children

|  |   |   |
|--|---|---|
| Appendicitis                               | → | CRP, GB, PCT, LF,<br>calprotectine, LRG, Bili,<br>lactates, ... |
| Meckel's diverticulum                      |   |   |
| Intussusception                            |   |   |
| Intestinal malrotation and midgut volvulus |   |   |
| Adhesive bowel obstruction                 |   |   |
| Testicular/ovarian torsion                 |   |   |
| Incarcerated inguinal hernia               |   |   |
| Omental torsion                            |   |   |
| Inflammatory bowel disease                 |   | Marqueurs inflammatoires  |
| Pancreatitis                               |   | Enzymes pancréatiques   |
| Cholecystitis                              |   |   |
| Urolithiasis                               |   |   |
| Pelvic inflammatory disease                |   |   |
| Intra-abdominal malignancies               |   |   |
| Rare congenital malformations              |   |   |
| Intestinal duplication                     |   |   |
| Urachal remnant                            |   |   |
| Intestinal lymphatic malformation          |   |   |
| Constipation                               |   |   |
| Pneumonia                                  |   |   |
| Urinary tract infection                    |   | ECBU, CRP, PCT  |

# Un exemple d'étude « classique » : Valeur de la CRP dans le diagnostic d'appendicite

- Population : D. abdominales aiguës évoquant possible appendicite (AA)
- Critère jugement : AA vs pas d'AA
  - Dg histologique (opérés)
  - Suivi ou TDM (non opérés)
- Marqueur biologique : CRP
- Valeur discriminante globale : courbe ROC : Az (0,65 à 0,75 selon études)
- Choix d'un seuil : 10 mg/L (ou 30 ou 50 mg/L... )
- Calcul des valeurs opérationnelles pour distinguer AA vs pas d'AA :  
 $Se = 64 \text{ à } 85 \%$        $Sp = 33 \text{ à } 82 \%$  selon les études

Et alors ?...

Que faites-vous de ces résultats ?

Comment l'intégrez-vous dans votre démarche diagnostique ?

# Un exemple d'étude « classique » : Valeur de la CRP dans le diagnostic d'appendicite

Ce qui m'intéresse, c'est la probabilité d'avoir une AA si la CRP est +  
VPP = 20 %      VPN = 85 %

Et alors ?...  
Comment l'interprétez-vous ?

## Limites +++

1. Quelle est la prévalence de l'appendicite dans l'étude ?  
VPN élevée si prévalence basse
2. Interpréter le résultat de l'examen indépendamment du contexte clinique
  - VPP : moyenne des p de tous les enfants ayant un résultat + -
  - Mais tous les malades ayant une CRP à 50 mg/L n'ont pas la même probabilité d'avoir une appendicite

Quelles sont les bonnes questions ?

# 1. Que veut-on prédire ?

= Quel est le critère de jugement ?

1. « Appendicite ou pas appendicite » ?

Décision :

2. « Intervention ou pas intervention ? »

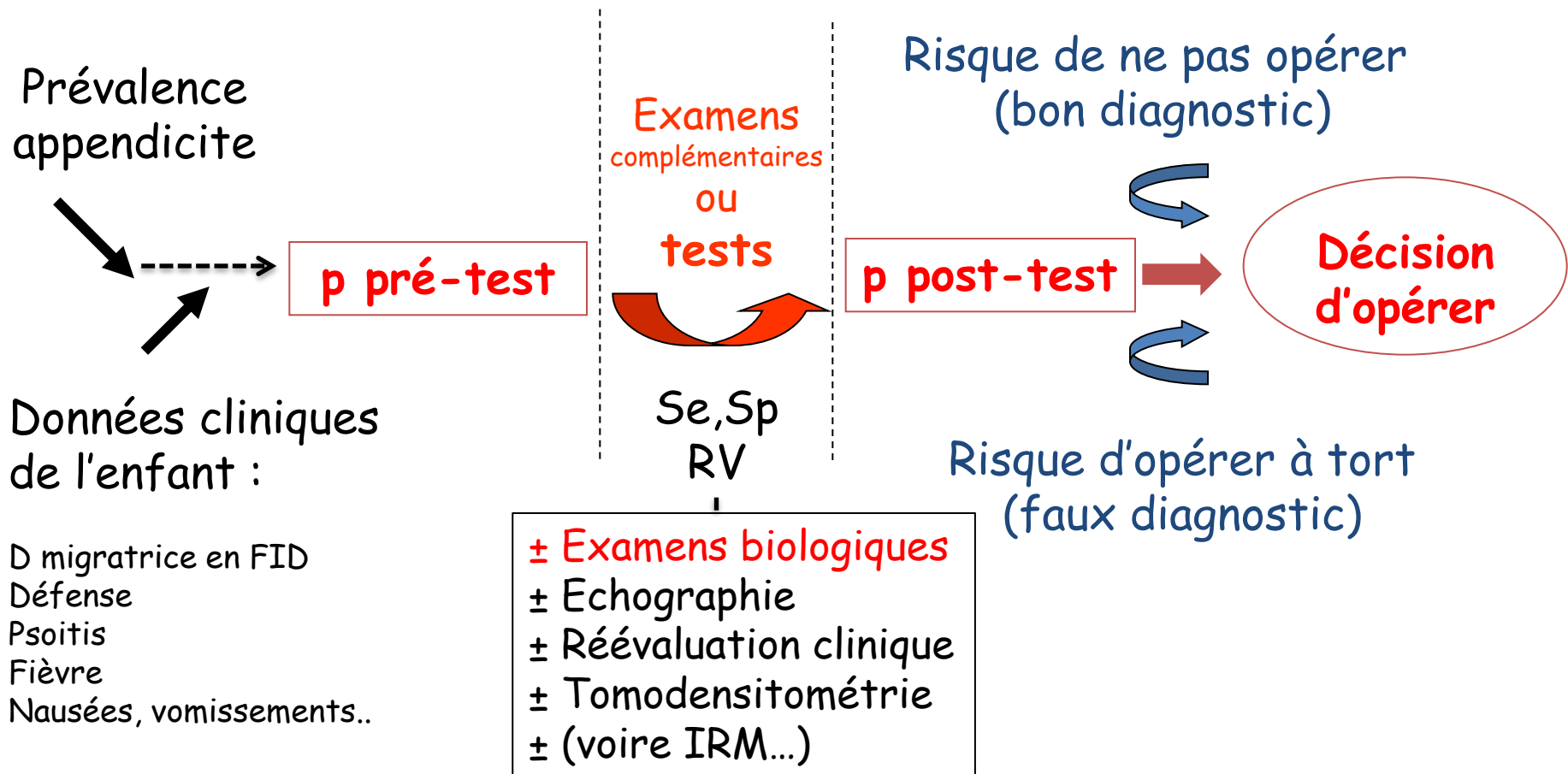
- Appendicite non compliquée : potentiel de régression ?

3. « Intervention en urgence ou pas en urgence ? »

- Appendicite compliquée (ou à risque de se compliquer très vite)

- Coelio ou laparo...

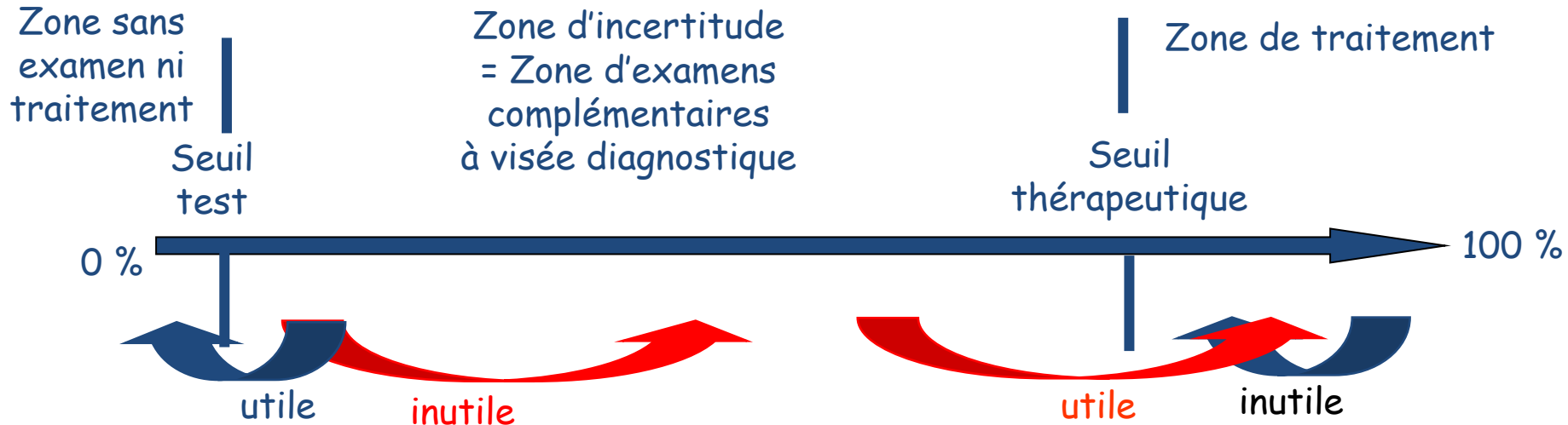
## 2. Qu'est-ce qui détermine la décision d'intervention ?



# 3. Quand un examen (biologique) est-il utile ?

L'examen permet :

- ❑ exceptionnellement :
  - soit d'affirmer ( $si + et Sp = 100 \%$ ) le diagnostic
  - soit d'exclure ( $si - et Se = 100 \%$ ) le diagnostic
- ❑ le plus souvent : de passer d'une « zone de probabilité incertaine en une zone de probabilité décisionnelle »



1. Indications d'un examen dépend :
  - de la probabilité pré-test (prévalence et données cliniques) : en zone d'incertitude
  - des rapports de vraisemblance (RVP et RVN) : doivent permettre de franchir les seuils
2. Interprétation des résultats :  $p$  post test dépend de :
  - de la probabilité pré-test (prévalence et données cliniques)
  - des RV

### 3. Quand un examen biologique est-il utile dans la décision d'intervention?

Quel risque de laisser sortir une appendicite ?  
Qualité de la surveillance par les parents ?  
des conseils de reconsultation ?

Taux d'appendicectomies inutiles ?  
10 % → 5 % ? → 2 % ?

Seuil test

Seuil d'intervention

Zone sans examen ni traitement

Zone de traitement Intervention

Zone d'incertitude : examens complémentaires à visée diagnostique  
10 ans, Douleur FID + fièvre + sensibilité FID + nausées : p (appendicite) = 50 %

0 % 100 %

utile

utile

CRP > 50 mg/L

RVN = 0,5

RVP = 4

33 %

80 %



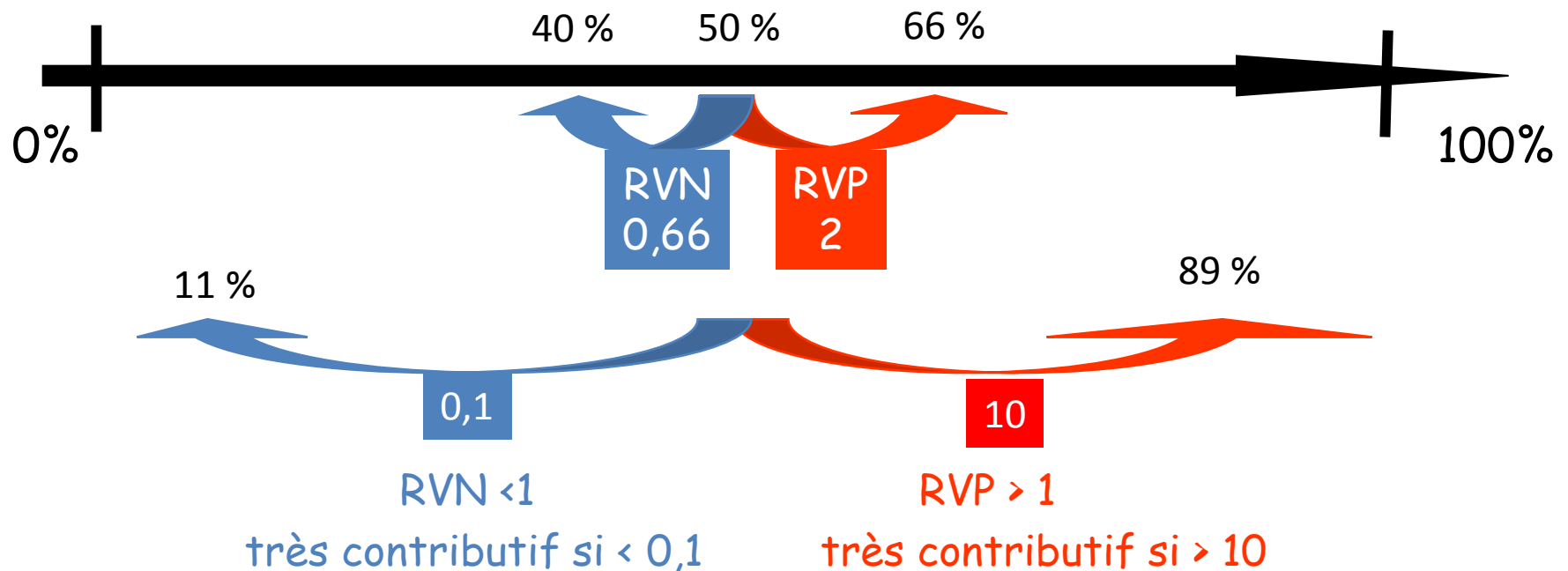
# Rapports de vraisemblance (likelihood ratios)

|       | Append<br>+ | Append<br>- |    |
|-------|-------------|-------------|----|
| CRP + | 10          | 5           |    |
| CRP - | 10          | 15          |    |
|       | 20          | 20          | 40 |

$RVP = \text{cote post-test } (10/5) / \text{cote pré-test } (20/20) = 2$

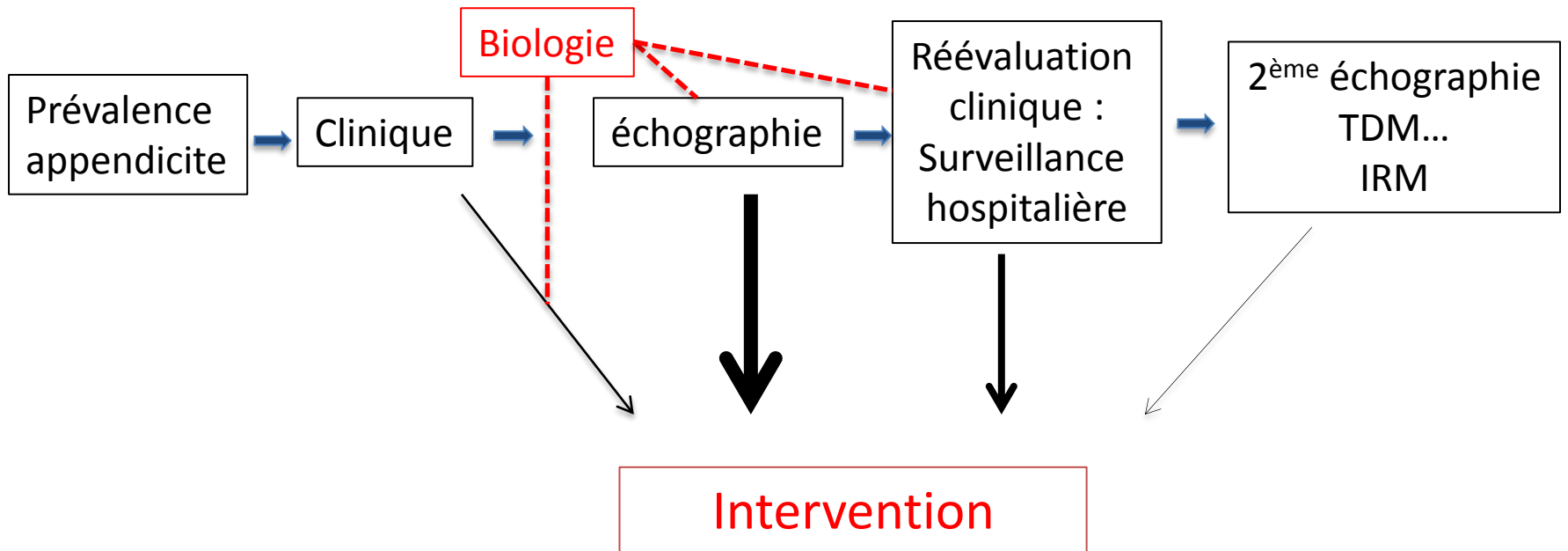
$RVN = (10/15) / (20/20) = 0,66$

RVP représente pour la moyenne des enfants combien de fois il y a plus de M+ que de M- en cas de test + / population globale



Chez un patient, RV permettent de calculer p post-test à partir de p pré-test +++

# Démarche diagnostique



# Quelles valeurs attendre pour prendre une décision ?

Examen déterminant pour opérer



Passer de 50 à 98 % :

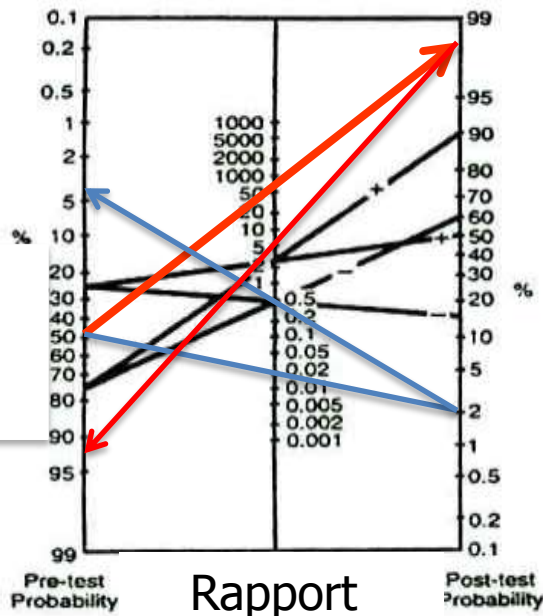
RVP = 50

Examen déterminant pour laisser sortir



Passer de 50 à 2 % :

RVP = 0,02



Rapport  
de vraisemblance

Nomogramme de Fagan

CRP pour renoncer à l'écho

RVN = 0,5

p pré-test = 4 %

CRP pour opérer

RVP = 4

P pré-test = 92 %

> 10 ans

Douleur en FID + fièvre + vomissements  
+ défense + douleur à la décompression

Mais le chirurgien ne demande-t-il pas l'échographie ?

# Does This Child Have Appendicitis?

JAMA, July 25, 2007—Vol 298, No. 4

**Table 4.** Accuracy of Laboratory Studies

| Laboratory Measurement (Cutoff or Range) by Source  | Sensitivity | Specificity | Positive Likelihood Ratio (95% Confidence Interval) | Negative Likelihood Ratio (95% Confidence Interval) |
|---|-------------|-------------|---|---|
| <b>White blood cell count, /<math>\mu</math>L</b><br>Summary, >14 900 or >15 000                    |             |             | <b>1.7 (0.83-3.4)</b>                               | <b>0.77 (0.52-1.1)</b>                              |
| Peltola et al, <sup>45</sup> 1986 (>14 900)   | 0.60        | 0.84        | 3.7 (2.1-6.5)                                       | 0.48 (0.37-0.63)                                    |
| Paajanen et al, <sup>52</sup> 1997 (>15 000)  | 0.56        | 0.44        | 1.0 (0.71-1.4)                                      | 1.0 (0.64-1.5)                                      |
| Miskowiak and Burcharth, <sup>56</sup> 1982 (>15 000)   | 0.19        | 0.85        | 1.3 (0.42-3.8)                                      | 1.0 (0.75-1.2)                                      |
| Summary, >10 000 or >10 100   |             |             | 2.0 (1.3-2.9)                                       | 0.22 (0.17-0.30)                                    |
| Pearl et al, <sup>20</sup> 1995 (>10 000)   | 0.90        | 0.38        | 1.5 (1.3-1.6)                                       | 0.26 (0.20-0.34)                                    |
| Wu et al, <sup>38</sup> 2003 (>10 000)  | 0.92        | 0.29        | 1.3 (1.1-1.6)                                       | 0.26 (0.14-0.49)                                    |
| Harland, <sup>43</sup> 1991 (>10 000)   | 0.92        | 0.70        | 3.1 (1.9-4.8)                                       | 0.11 (0.06-0.20)                                    |
| Van den Broek, <sup>53</sup> 2004 (>10 100)   | 0.80        | 0.76        | 3.4 (1.8-6.3)                                       | 0.26 (0.16-0.44)                                    |
| Kharbanda et al, <sup>37</sup> 2005 (>8850)   | 0.98        | 0.40        | 1.6 (1.5-1.8)                                       | 0.06 (0.02-0.17)                                    |
| Türkyilmaz et al, <sup>51</sup> 2006 (age-specific) <sup>a</sup>                                    | 0.70        | 0.79        | 3.4 (1.9-6.3)                                       | 0.37 (0.24-0.56)                                    |
| <b>Absolute neutrophil count, /<math>\mu</math>L</b><br>Kharbanda et al, <sup>37</sup> 2005 (>6750) | 0.97        | 0.51        | <b>2.0 (1.7-2.2)</b>                                | <b>0.06 (0.03-0.16)</b>                             |
| <b>C-reactive protein, mg/L</b><br>Mikaelsson and Arnbjörnsson, <sup>45</sup> 1984                  |             |             |   |   |
| $\geq 25$   |             |             | 5.2 (1.7-16) <sup>b</sup>                           |   |
| 13-24   |             |             | 0.23 (0.12-0.43) <sup>b</sup>                       |   |
| $\leq 12$   |             |             | 1.1 (0.79-1.6) <sup>b</sup>                         |   |
| Rodriguez-Sanjuan et al, <sup>49</sup> 1999 (>17)   | 0.58        | 0.80        | <b>2.9 (1.2-7.0)</b>                                | <b>0.53 (0.39-0.72)</b>                             |
| Peltola et al, <sup>45</sup> 1986 (>10)   | 0.64        | 0.82        | <b>3.6 (2.1-6.2)</b>                                | <b>0.44 (0.33-0.59)</b>                             |
| Paajanen et al, <sup>52</sup> 1997 (>10)  | 0.85        | 0.33        | <b>1.3 (1.0-1.6)</b>                                | <b>0.45 (0.20-0.98)</b>                             |
| Wu et al, <sup>38</sup> 2003 (>8)   | 0.79        | 0.44        | <b>1.4 (1.1-1.8)</b>                                | <b>0.47 (0.31-0.72)</b>                             |
| <b>Erythrocyte sedimentation rate, mm/h</b><br>Peltola et al, <sup>45</sup> 1986 (>20)              | 0.39        | 0.90        | 3.8 (1.8-8.1)                                       | 0.68 (0.56-0.81)                                    |

# Valeur de la Procalcitonine

**Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of procalcitonin, C-reactive protein and white blood cell count for suspected acute appendicitis**

*British Journal of Surgery* 2013; 100: 322–329

|   | No. of studies | Sensitivity (%) | Specificity (%) | Positive likelihood ratio | Negative likelihood ratio | Area under ROC curve |
|---|----------------|-----------------|-----------------|---------------------------|---------------------------|----------------------|
| PCT for AA <sup>13-18</sup>                                 | 6              | 33<br>(21, 47)  | 89<br>(78, 95)  | 3.03<br>(1.82, 5.05)      | 0.75<br>(0.66, 0.86)      | 0.65<br>(0.61, 0.69) |
| PCT for complicated AA <sup>13,15-18</sup>                  | 5              | 62<br>(33, 84)  | 94<br>(90, 96)  | 9.53<br>(4.93, 18.40)     | 0.41<br>(0.20, 0.85)      | 0.94<br>(0.91, 0.96) |
| PCT for adult AA <sup>14,17,18</sup>                        | 3              | 36<br>(30, 42)  | 79<br>(71, 86)  | 1.85<br>(1.31, 2.63)      | 0.78<br>(0.69, 0.88)      | 0.65<br>(0.40, 0.99) |
| PCT for AA with parallel comparison to CRP <sup>14-17</sup> | 4              | 34<br>(20, 51)  | 89<br>(74, 96)  | 3.20<br>(1.71, 6.10)      | 0.74<br>(0.27, 1.19)      | 0.65<br>(0.61, 0.69) |
| CRP for AA <sup>14-17,28</sup>                              | 5              | 57<br>(39, 73)  | 87<br>(58, 97)  | 4.48<br>(1.17, 17.07)     | 0.49<br>(0.33, 0.74)      | 0.75<br>(0.71, 0.78) |
| WBC for AA <sup>14-18,28</sup>                              | 6              | 62<br>(47, 74)  | 75<br>(55, 89)  | 2.50<br>(1.47, 4.23)      | 0.51<br>(0.41, 0.63)      | 0.72<br>(0.68, 0.76) |

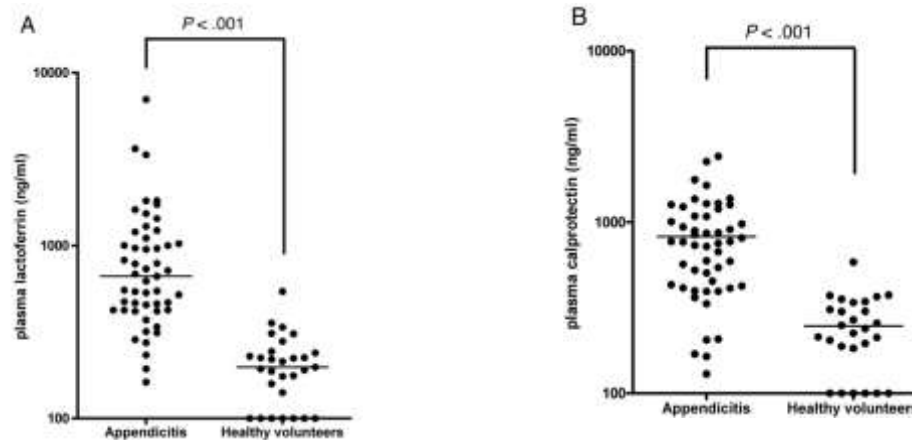
**Conclusion:** Procalcitonin has little value in diagnosing acute appendicitis, with lower diagnostic accuracy than CRP and WBC. However, procalcitonin has greater diagnostic value in identifying complicated appendicitis. Given the imperfect accuracy of these three variables, new markers for improving medical decision-making in patients with suspected appendicitis are highly desirable.

# Nouveaux marqueurs : Lactoferrine, Calprotectin, LRG, ..

## 1. Marqueurs d'activation précoce des PN

*Am J Emerg Med* 2011 ;29:256–260

Lactoferrine



*Acad Emerg Med* 2012 ;19: 56-62.

**Conclusions**—Plasma calprotectin and serum/urine leucine-rich alpha glycoprotein-1 (LRG) are elevated in pediatric appendicitis. No individual marker performed as well as the WBC

*Acad Emerg Med* 2013;20:703-710: calprotectine , serum amyloide A : élevés mais non discriminants

## 2. Marqueurs d'activation plaquettaire :

*Emerg Med International* 2012

volume plaquettaire moyen : aucune valeur

## 3. Lactates *Am J Emerg Med* 2010;28:1009-15

Lactates : pas de valeur discriminante

# Diagnostic d'appendicite compliquée

CRP et PCT restent les plus performants

Comparaison appendicite non compliquée vs compliquée

**Table 3.** Hazard ratio (HR) of age, CRP, bilirubin, WBC

|   | HR (95% CI)      | P-value |
|---|------------------|---------|
| Age $\geq$ 10 (yr)                          | 0.51 (0.30-0.86) | 0.012   |
| CRP $>$ 0.5 (mg/dL)                         | 2.53 (1.38-4.65) | 0.003   |
| Bilirubin $\geq$ 1.0 vs. $\leq$ 0.6 (mg/dL) | 2.04 (1.09-3.82) | 0.026   |
| WBC $>$ 10.0 ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )  | 2.42 (1.07-5.46) | 0.034   |

CRP, C-reactive protein; WBC, white blood cell; CI, confidence interval.

*J Korean Surg Soc 2012;83:237-241*

**Fibrinogène** : augmentation prédictrice de perforation

*Pediatr Surg Int 2014;30:1143-7*

**Hyperbilirubinémie**

*Intern J Surg 2013;11:1114e-7 et J Pak Med Assoc 2013;63:1374-8*

**IL6**

*Eur J Pediatr Surg 2014;24:179–183. CD64*

# Does this child have appendicitis? A systematic review of clinical prediction rules for children with acute abdominal pain

Journal of Clinical Epidemiology 66 (2013) 95–104

**Table 3.** Predictors used in each study

| Predictor                           | Modified          |                   |     |                   |         |           |
|-------------------------------------|-------------------|-------------------|-----|-------------------|---------|-----------|
|                                     | MANTRELS/Alvarado | MANTRELS/Alvarado | PAS | Modified Lindberg | Lintula | Kharbanda |
| Migratory right iliac fossa pain    | ✓                 | ✓                 | ✓   | ✓                 | ✓       | ✓         |
| Nausea/vomiting                     | ✓                 | ✓                 | ✓   | ✓                 | ✓       | ✓         |
| Right lower quadrant tenderness     | ✓                 | ✓                 | ✓   | ✓                 | ✓       | ✓         |
| Rebound tenderness                  | ✓                 | ✓                 |     | ✓                 | ✓       | ✓         |
| Temperature (> 38°C)                | ✓                 | ✓                 | ✓   | ✓                 | ✓       |           |
| WBC > 10                            | ✓                 | ✓                 | ✓   | ✓                 |         |           |
| Anorexia                            | ✓                 | ✓                 | ✓   |                   |         |           |
| Neutrophilia <sup>a</sup>           | ✓                 |                   | ✓   |                   |         | ✓         |
| Sex                                 |                   |                   |     | ✓                 | ✓       |           |
| Cough/percussion/hopping tenderness |                   |                   | ✓   |                   |         | ✓         |
| Duration of pain                    |                   |                   |     | ✓                 |         |           |
| Progression of pain                 |                   |                   |     | ✓                 |         |           |
| Abdominal rigidity                  |                   |                   |     | ✓                 |         |           |
| Intensity of pain                   |                   |                   |     |                   | ✓       |           |
| Guarding                            |                   |                   |     |                   | ✓       |           |
| Decreased bowel sounds              |                   |                   |     |                   | ✓       |           |
| Unable to walk                      |                   |                   |     |                   |         | ✓         |

*Abbreviations:* MANTRELS, **M**igration, **A**norexia, **N**ausea/vomiting, **T**enderness in the right lower quadrant, **R**ebound pain, **E**levation in temperature, **L**eukocytosis, **S**hift to the left; PAS, Pediatric Appendicitis Score; WBC, white blood cell.

<sup>a</sup> Neutrophilia: PAS  $\geq 7.500/\text{mm}^3$ ; Alvarado: neutrophils > 75% of WBC; Kharbanda:  $\geq 6.75 \times 10^3/\mu\text{L}$ .



# Does this child have appendicitis? A systematic review of clinical prediction rules for children with acute abdominal pain

Journal of Clinical Epidemiology 66 (2013) 95–104

**Table 5.** Assessment of rule performance

| Authors                   | Rule name        | Sn   | Sp   | PPV  | NPV  | LR–  | Lower 95% CI on sensitivity | Upper 95% CI for LR– | Outcome frequency | Rule predicted appendicitis frequency | Actual appendicitis frequency |
|---------------------------|------------------|------|------|------|------|------|-----------------------------|----------------------|-------------------|---------------------------------------|-------------------------------|
| Validation                |                  |      |      |      |      |      |                             |                      |                   |                                       |                               |
| Bond et al. [28]          | Alvarado         | 0.90 | 0.71 | 0.83 | 0.81 | 0.15 | 0.82                        | 0.25                 | 0.62              | 0.67                                  | 0.62                          |
| Escriba et al. [25]       | Alvarado         | 0.88 | 0.98 | 0.97 | 0.92 | 0.12 | 0.74                        | 0.28                 | 0.41              | 0.38                                  | 0.41                          |
| Owen et al. [33]          | Alvarado         | 0.93 | 0.81 | 0.89 | 0.88 | 0.09 | 0.8                         | 0.226                | 0.61              | 0.64                                  | 0.61                          |
| Macklin et al. [32]       | Alvarado         | 0.87 | 0.49 | 0.45 | 0.89 | 0.27 | 0.71                        | 0.63                 | 0.32              | 0.63                                  | 0.32                          |
| Schneider et al. [26]     | Alvarado         | 0.72 | 0.81 | 0.66 | 0.85 | 0.34 | 0.66                        | 0.37                 | 0.34              | 0.37                                  | 0.34                          |
| Bhatt et al. [23]         | PAS              | 0.93 | 0.69 | 0.61 | 0.95 | 0.10 | 0.85                        | 0.27                 | 0.34              | 0.52                                  | 0.34                          |
| Escriba et al. [25]       | PAS              | 0.90 | 0.91 | 0.88 | 0.93 | 0.10 | 0.77                        | 0.27                 | 0.41              | 0.43                                  | 0.41                          |
| Goldman et al. [24]       | PAS              | 0.98 | 0.73 | 1.00 | 0.99 | 0.03 | 0.92                        | 0.1                  | 0.14              | 0.79                                  | 0.14                          |
| Schneider et al. [26]     | PAS              | 0.82 | 0.65 | 0.54 | 0.88 | 0.27 | 0.77                        | 0.43                 | 0.34              | 0.51                                  | 0.34                          |
| Derivation                |                  |      |      |      |      |      |                             |                      |                   |                                       |                               |
| Kharbanda et al. [30]     | Kharbanda        | 1.00 | 0.34 | 0.47 | 1.00 | 0.00 | 0.98                        | a                    | 0.37              | 0.79                                  | 0.37                          |
| Lintula et al. [31]       | Lintula          | 0.85 | 0.95 | 0.85 | 0.95 | 0.16 | 0.65                        | 0.39                 | 0.25              | 0.25                                  | 0.25                          |
| Dado et al. [29]          | Modified Linberg | 0.90 | 0.62 | 0.88 | 0.66 | 0.16 | 0.84                        | 0.27                 | 0.77              | 0.78                                  | 0.77                          |
| Samuel [34]               | PAS              | 1.00 | 0.96 | 0.97 | 1.00 | 0.00 | 0.99                        | a                    | 0.63              | 0.64                                  | 0.63                          |
| Van den broek et al. [27] | Van den Broek    | 1.00 | 0.17 | 0.90 | 0.96 | 0.01 | 0.99                        | 0.04                 | 0.8               | 0.98                                  | 0.8                           |

**Conclusion:** The PAS and Alvarado scores were the most well validated but neither met the current performance benchmarks. A high quality, well validated, and consistently high-performing CPR was not identified. Further research is needed before a CPR for children with suspected appendicitis can be used in routine practice. © 2013 Elsevier Inc. All rights reserved.

## Rapports de vraisemblance des données cliniques et des examens complémentaires pour le diagnostic d'appendicite

|   | RV +    | RV -      |
|---|---------|-----------|
| vomissements                              | 1,2     | 0,9       |
| fièvre (6-12 ans)                         | 2,1     | 0,87      |
| défense                                   | 3,1     | 0,29      |
| douleur à la décompression                | 2,5     | 0,24      |
| score d'Alvarado ou Mantrels<br>score > 7 | 4,0     | 0,29      |
| CRP (> 10 mg/L)                           | 1,1-3,6 | 0,44-0,91 |
| échographie                               | 6-46    | 0,08-0,30 |
| scanner                                   | 7-96    | 0,03-0,07 |

# How do you diagnose appendicitis? An international evaluation of methods

International Journal of Surgery 12 (2014) 67–70

**Table 1**

Most preferred diagnostic methods for acute appendicitis among Canadian, Dutch, and Saudi Arabian pediatric surgeons (Respondents were allowed to choose more than one therefore percentages maybe greater than 100%).

|                              | Canada   | Netherlands | Saudi Arabia |
|------------------------------|----------|-------------|--------------|
| History                      | 33 (28%) | 3 (19%)     | 6 (43%)      |
| Physical examination         | 44 (37%) | 14 (88%)    | 10 (71%)     |
| Lab investigations           | 6 (5%)   | 2 (13%)     | 1 (7%)       |
| Appendicitis score           | 1 (0%)   | 0 (0%)      | 0 (0%)       |
| Radiological imaging         | 18 (15%) | 9 (56%)     | 6 (43%)      |
| Observation & re-examination | 15 (12%) | 0 (0%)      | 4 (29%)      |

# Les Messages à retenir...

1. La prise de décision est le plus souvent probabiliste aux urgences
2. La **p pré-test** est fonction de la **prévalence** de la maladie et des caractéristiques **cliniques** de l'enfant
3. Un résultat d'un examen + (ou -) n'est :
  - qu'un facteur d'amplification (**rapport de vraisemblance positif**)
  - ou un facteur de réduction (**rapport de vraisemblance négatif**)de la probabilité d'être malade avant le test (**p pré-test**)
4. Un examen est **utile** lorsqu'il fait passer d'une zone de probabilité incertaine en une zone de probabilité décisionnelle
5. **Son résultat doit être interprété selon la p pré-test et le RV qui déterminent la p post-test**

# Les Messages à retenir...

- 6. La CRP et les GB restent les meilleurs marqueurs biologiques d'AA (avec la PCT pour les seules AA compliquées) mais leur utilité reste très faible :
  - RVP ne dépasse pas 4
  - RVN non inférieur à 0,30
- 7. Seuls, ils ne modifient chez l'immense majorité des enfants :
  - ni l'indication opératoire ,
  - ni l'indication d'échographie,
  - ni l'indication de surveillance.
- 8. Associés à une clinique très peu en faveur d'une AA, ils pourraient épargner certaines échographies.
- 9. Associés à une clinique très évocatrice d'AA, ils ne dispensent probablement pas de l'échographie
- 10. Les nouveaux marqueurs biologiques n'apportent à ce jour aucune utilité supplémentaire