



**CHU**  
Hôpitaux de  
Bordeaux

université  
de **BORDEAUX**



29/09/17

## Les nouveaux marqueurs de risque d'insuffisance rénale aiguë en post-chirurgie cardiaque

Marie-Lise BATS et Marie-Christine BEAUVIEUX, MCU-PH

*Service de Biochimie PTRR Hôpital Haut-Lévêque*

Cédrick ZAOUTER, PH

*Service d'Anesthésie-Réanimation SAR2 Hôpital Haut-Lévêque*

# Programme



MC Beauvieux

***Acte 1: IRA et chirurgie cardiaque,  
utilisation de la créatinine***



ML Bats

***Acte 2: Le Néphrocheck au sein des  
nouveaux marqueurs***

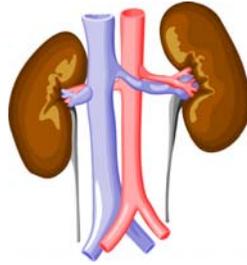


C Zaouter

***Acte 3: Expérience TAVI***



Fréquente en réanimation



Evènement grave

## INSUFFISANCE RENALE AIGUE

*CONTINUUM clinique*

Phase d'initiation lésion



Phase d'extension



Phase de maintien



Phase de récupération

**ATTENTION**

**Pronostic vital à court terme**



**DFG rapide**

**Urémie**

**Défaut d'élimination déchets azotés**

**Troubles hydroélectrolytiques (hyperK, surcharge hydrosodée)**

**Troubles acido basiques (acidose métabolique)**

**Défaillance multiviscérale**



Risque dialyse  
Durée séjour (x2)  
Coût des soins



## MORBIDITE

Risques IRC (14%)  
Si dialyse post-op: 64% long terme  
Hypercatabolisme azoté= dénutrition  
Détérioration qualité de vie

IRA isolées rares

Contexte septique  
Atteintes multiorganiques  
Comorbidités: âge, diabète  
Fréquence patients plus âgés

## MORTALITE

Sans IRA 1-4%  
50% à 3 mois  
66% à 2 ans  
70-90% si EEP

Faible  créatinine =  incidence  
26µmol/l = répercussions long terme

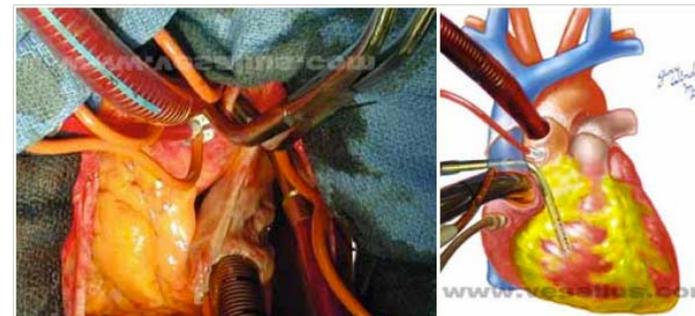
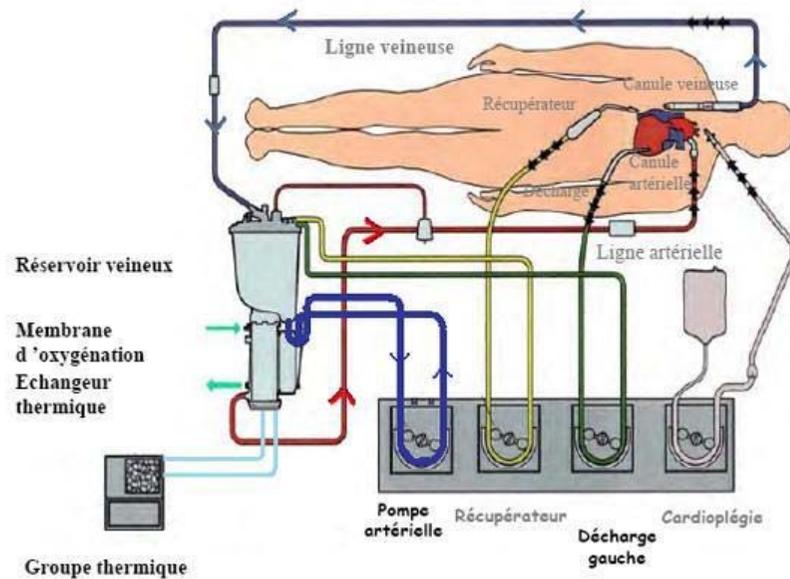
# CHIRURGIE CARDIAQUE ET CIRCULATION EXTRACORPORELLE

**Invasive**  
**Complexe**

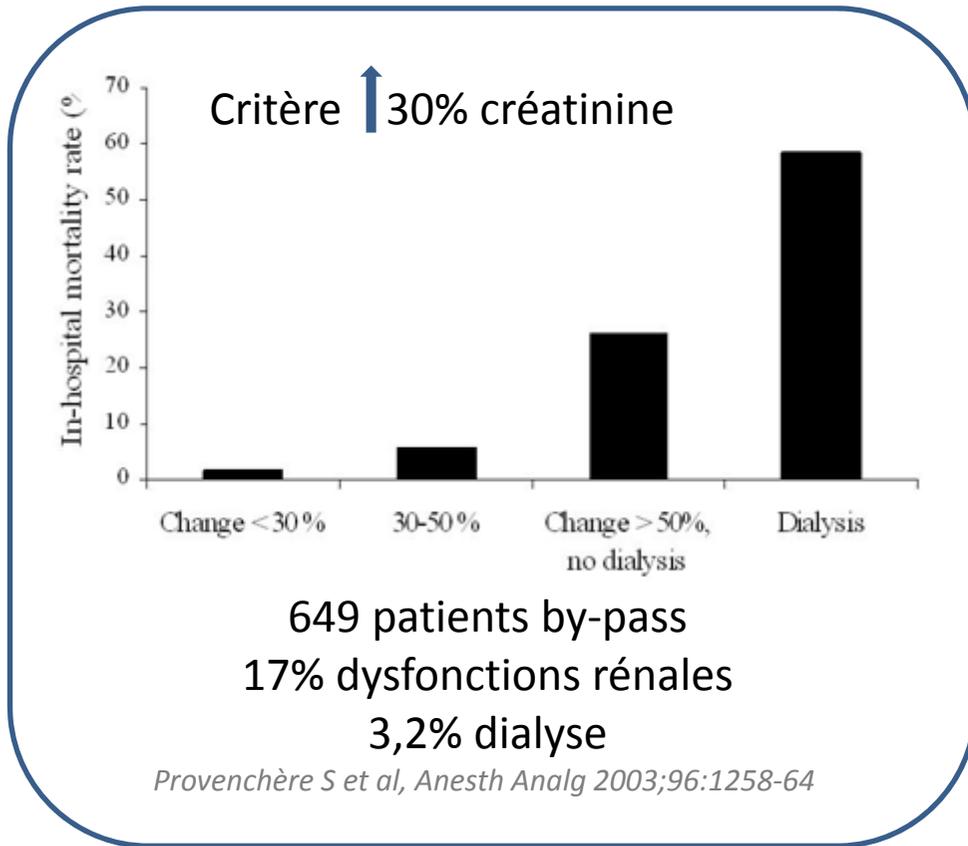
**Dérivation circulation sanguine**  
**Shunt cœur et poumons**

**OBJECTIF**

**Vider le cœur de son sang**  
**Chirurgie sur cœur immobile**







## CEC

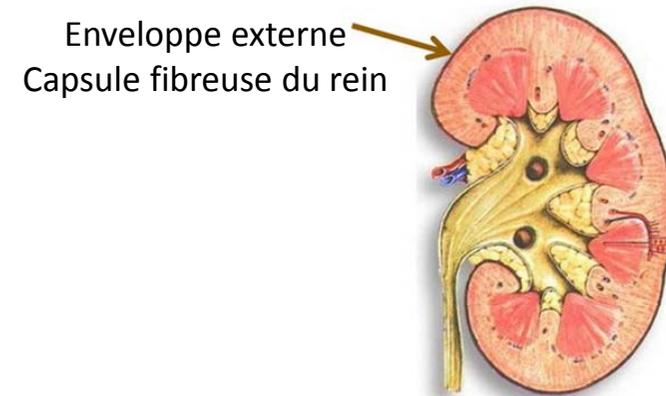
Variations perfusion du rein

Transfusion:

*Métabolites inflammatoires*

*Turbulence*

Ischémie de reperfusion



## Encapsulation

Variations de perfusion

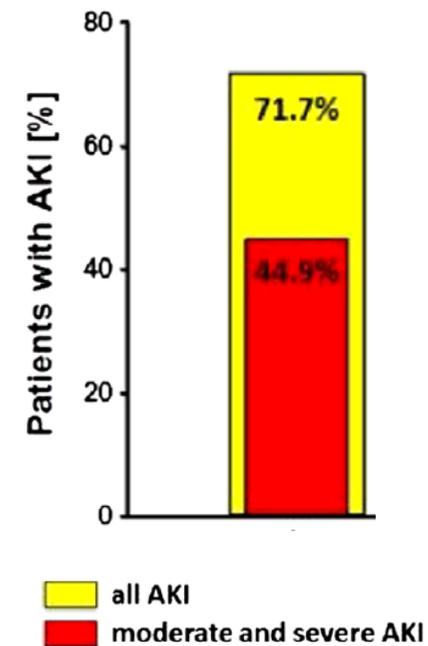
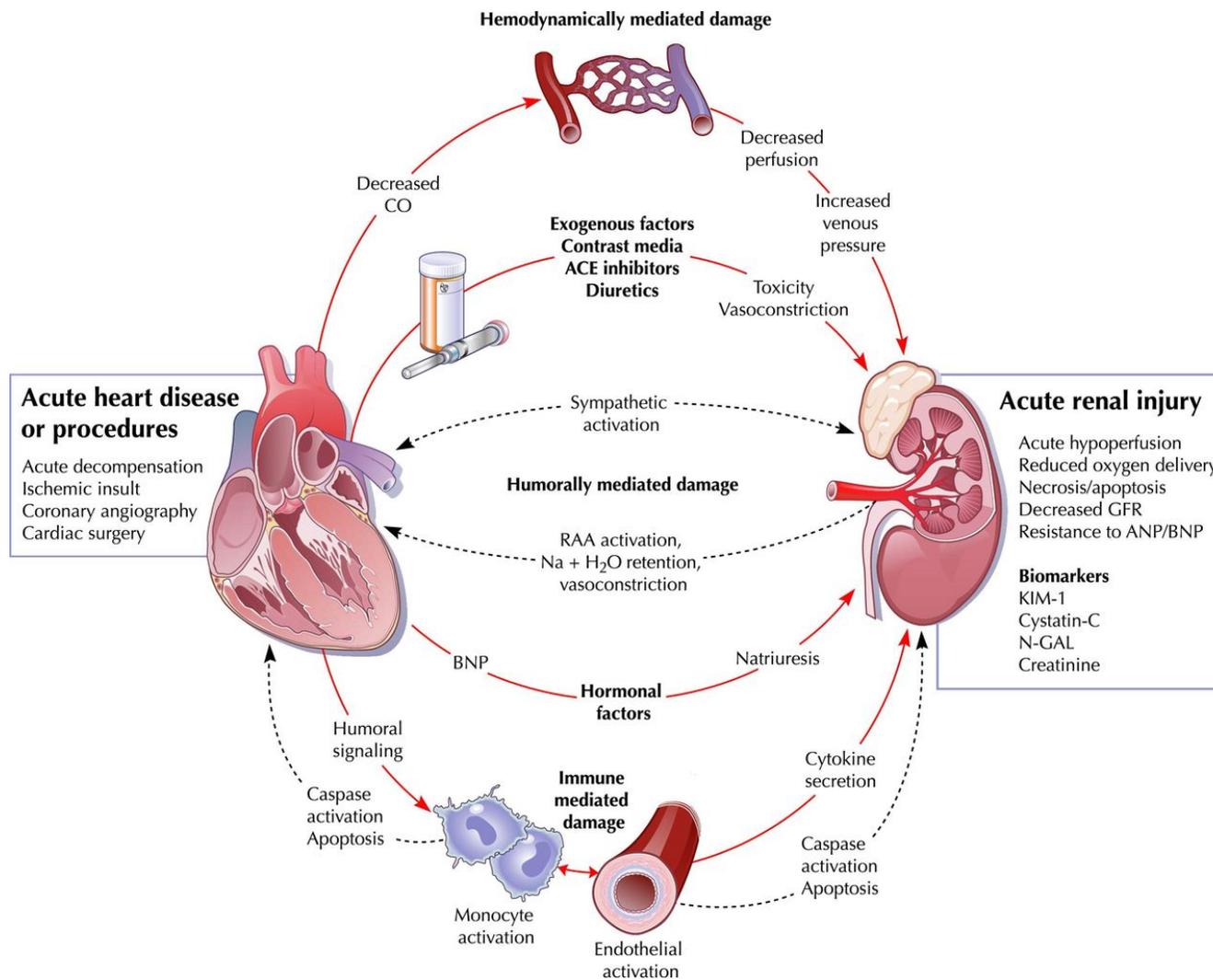
Compressions artères

## OEDEME

Preoperative	Intraoperative	Postoperative
Lack of renal reserve	Decreased renal perfusion	Systemic inflammation
Renovascular disease	hypotension	Reduced LV function
Prerenal azotemia	lack of pulsatile flow	Vasoactive agents
recent diuresis	vasoactive agents	Hemodynamic instability
NPO status	anesthetic effects	Nephrotoxins
impaired LV function	Embolic events	Volume depletion
ACEI/ARB	CPB-induced inflammation	Sepsis
Nephrotoxins	Nephrotoxins	
intravenous contrast	free hemoglobin	
other medications		
Endotoxemia		
Inflammation		

<sup>a</sup>ARF, acute renal failure; NPO, nothing by mouth.

*Rosner MH. Clin. J Am Soc Nephrol 2006;1:19-32.*



138 patients  
 68.33±11.6ans

# Classification de l'IRA: KDIGO

The Kidney Diseases Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012

**OBJECTIF: amélioration prise en charge IRA**

STADE	Créatinine plasmatique	Diurèse
1	Créatininémie x 1,5 à 1,9 ou augmentation $\geq 26,4 \mu\text{mol/L}$	$< 0,5 \text{ ml/kg/h}$ pendant 6 à 12 h
2	Créatinine x 2 à 2,9	$< 0,5 \text{ ml/kg/h} \geq 12\text{h}$
3	Créatinine x 3 ou augmentation $\geq 353,6 \mu\text{mol/L}$ ou EER ou chez les patients $< 18$ ans, diminution du DFG $< 35 \text{ ml/min/1,73 m}^2$	$< 0,3 \text{ ml/kg/h} \geq 24\text{h}$  ou anurie $\geq 12\text{h}$

Kellum JA, Lameire N ; KDIGO AKI Guideline Work Group. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury : a KDIGO summary (Part 1). Crit Care 2013;17(1):204.

*NORMALES*

*entre 60 et 107  $\mu\text{mol/L}$  chez la femme*

*entre 80 et 115  $\mu\text{mol/L}$  chez l'homme*

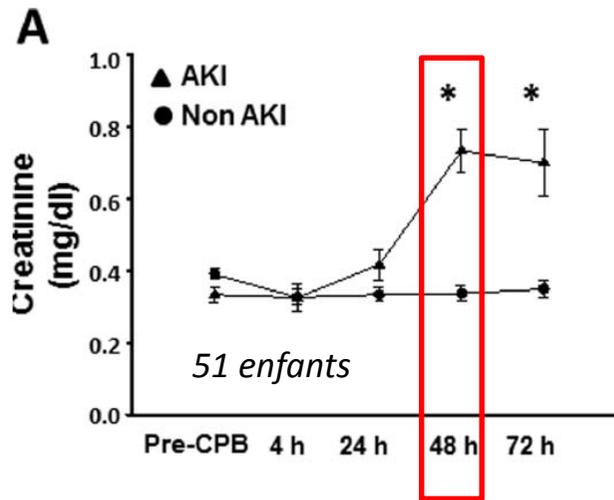
## Application des critères

**Adultes**  
57,8%  
Dont 39% stade 2-3

**Enfants**  
26,9%  
Dont 12% stade 2-3

# 113g/mol CREATININE

Biomarqueur fonctionnel le plus utilisé  
Patient STABLE = bon marqueur DFG



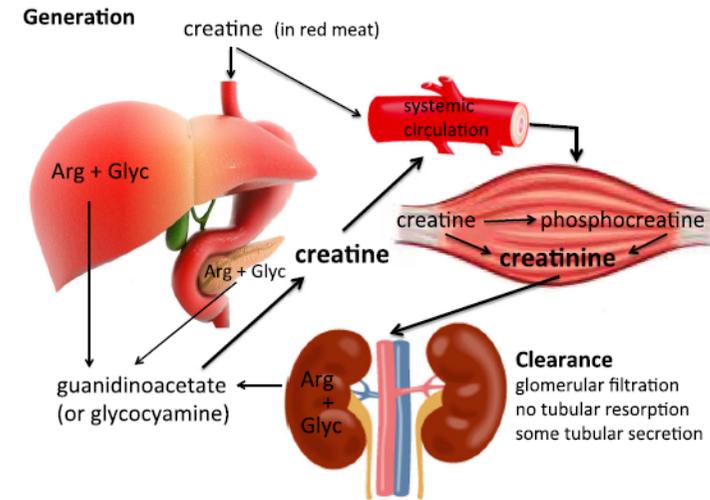
Manque sensibilité valeurs hautes

Inchangée malgré :

▼ 50% filtration

▼ 30% masse néphronique

$\frac{1}{2}$  vie 4h → 24-72h si ▼ DFG  
= 24-36h pour ▲ après lésion



## Influencée par

Age

Sexe

Ethnie

Etat nutritionnel

Etat volémique

(hémodilution CEC)

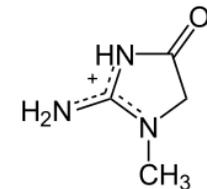
Masse musculaire

Fonction hépatique

Sepsis

Médicaments

(compétition sécrétion tubulaire)



## Limites générales d'utilisation

Limites liées au métabolisme de la créatinine <ul style="list-style-type: none"><li>- femme enceinte</li><li>- âges extrêmes</li><li>- malnutrition sévère ou obésité</li><li>- régime végétarien</li><li>- diminution majeure de la masse musculaire : amputations, paraplégie, tétraplégie, immobilisation prolongée, maladie du muscle squelettique, corticothérapie à forte dose au long cours</li><li>- hypercatabolisme musculaire: inflammation chronique, cancers...</li><li>- défaut de production de créatine: grandes insuffisances hépatocellulaires</li></ul>
Augmentation des entrées de créatinine <ul style="list-style-type: none"><li>- grande rhabdomyolyse</li><li>- prise orale de substituts de créatine...</li></ul>
Modifications rapides de la fonction rénale : IR aiguë, avant-après dialyse, circulation extracorporelle
Adaptation de posologie de médicaments néphrotoxiques éliminés par le rein
Bilan avant greffe rénale
Mesure précise du DFG nécessaire

# METHODES de DOSAGE



## Recommandations

National Kidney Disease Education Program (NKDEP) 2006  
International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) 2006-08  
Société Française de Biologie Clinique (SFBC) 2011

*« Seules les méthodes traçables vis-à-vis d'une méthode de référence (GC-IDMS Cr51-EDTA) doivent être utilisées. La traçabilité des calibrants par la méthode GC-IDMS ou par rapport au standard SRM967 commutable fait partie des conditions de standardisation de la méthode ».*

**2008**

**23 laboratoires**

**Etude comparative couples Analyseur/Réactifs**

**-12 enzymatiques**

**-4 Jaffé corrigées/compensées**

*-Groupe de travail SFBC « Biologie des fonctions rénales et de l'insuffisance rénale ».*

*Ann Biol Clin 2011 ; 69 (1) : 9-16*

*-CLSI Document C53-A. Characterization and qualification of commutable reference materials for laboratory medicine; approved guideline. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2010.*

● 50% ont erreur totale <8%

● A 74µmol/l:  
Biais analytique < 5%  
SEULEMENT pour **enzymatiques**

● Non spécificité – interférences:  
8-27% Jaffé  
3,9% **enzymatiques**

# DIURESE

Marqueur clinique important

Normale = 0,5-3l/j

Polyurie >3l/j

**Oligurie <0,5l/j**

**Anurie <0,1l/j**



## **Oligurie physiologique**

Post-stress, trauma, jeûne, chirurgie...

ADH → concentration urines

500ml/jr = fonction rénale OK

## **LIMITES**

Manque de spécificité

Recueil imprécis

Poids (obèses)

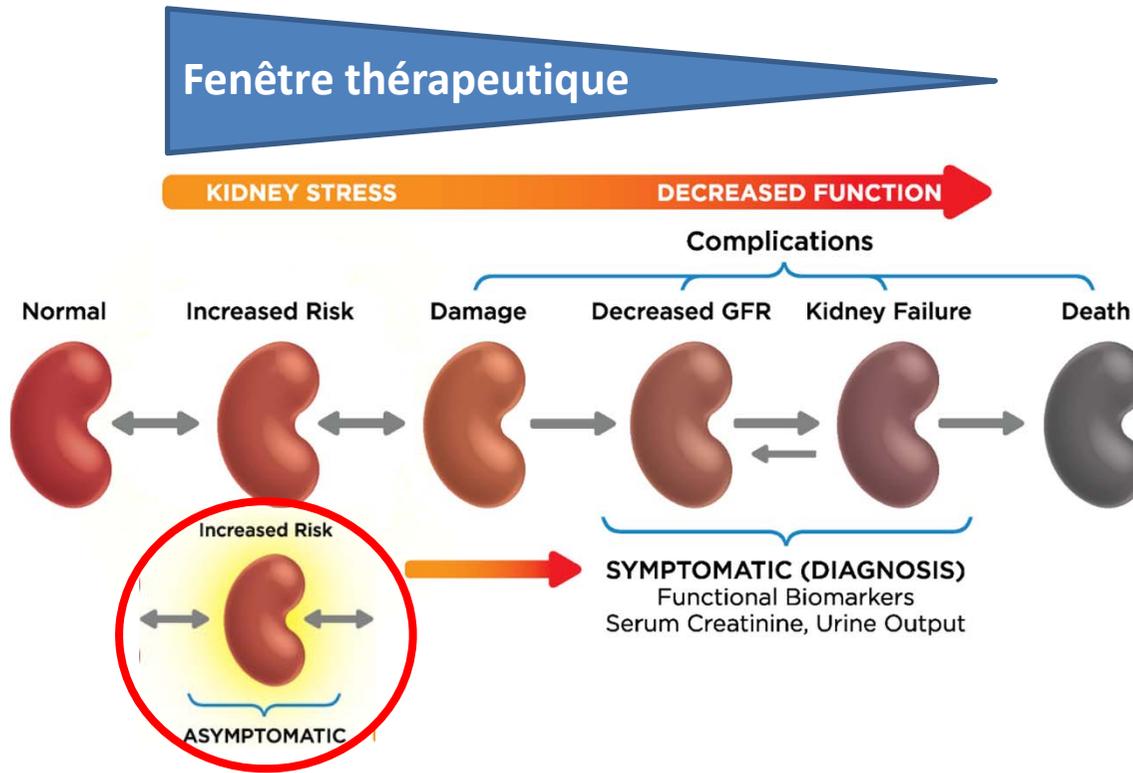
Hydratation

Remplissage

**Oligurie reflet hypoperfusion**

Diurèse conservée n'exclut pas IRA

# Des outils de diagnostic tardifs et imparfaits: souffrance déjà établie



**AGIR**

Lésions précoces non diagnostiquées

↓

Nécrose tubulaire

**Perte de chances**

Une information tardive :  
 ↓ possibilité d'anticiper les conséquences  
 ↓ contrôle du développement





## Retard de la prise en charge

Surcharge volémique

Œdème Aigu Pulmonaire

Risques infections  
(reflux vers poumons)

Pression sur paroi myocarde  
(ischémie)

## Détection précoce

### Préserver la « masse rénale »

Capacité de réparation  
(cellules totipotentes)

*Facteurs aggravants:*

*Vieillesse*

*Drogues néphrotoxiques*

### Définir une PEC précoce

Injection cellules totipotentes?

Augm volémie

*Stratégies de remplissage*



## Estimation DFG

### Marqueur endogène idéal

- ▶ Production constante
  - ▶ [Plasma] cst si DFG cst
- ▶ Peu de variabilité intra individuelle
  - ▶ Filtration complète  
*(pas de liaisons protéines plasmatiques)*
- ▶ Pas de sécrétion, réabsorption, métabolisme tubulaire
- ▶ Pas de clearance extra-rénale

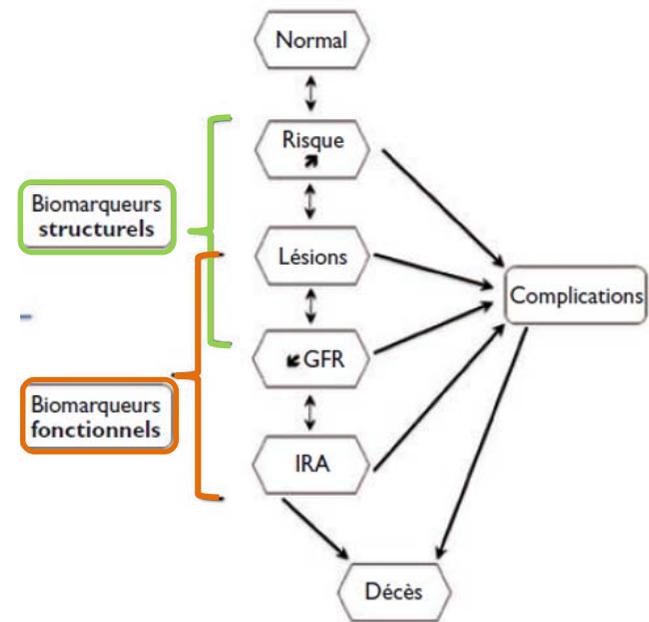
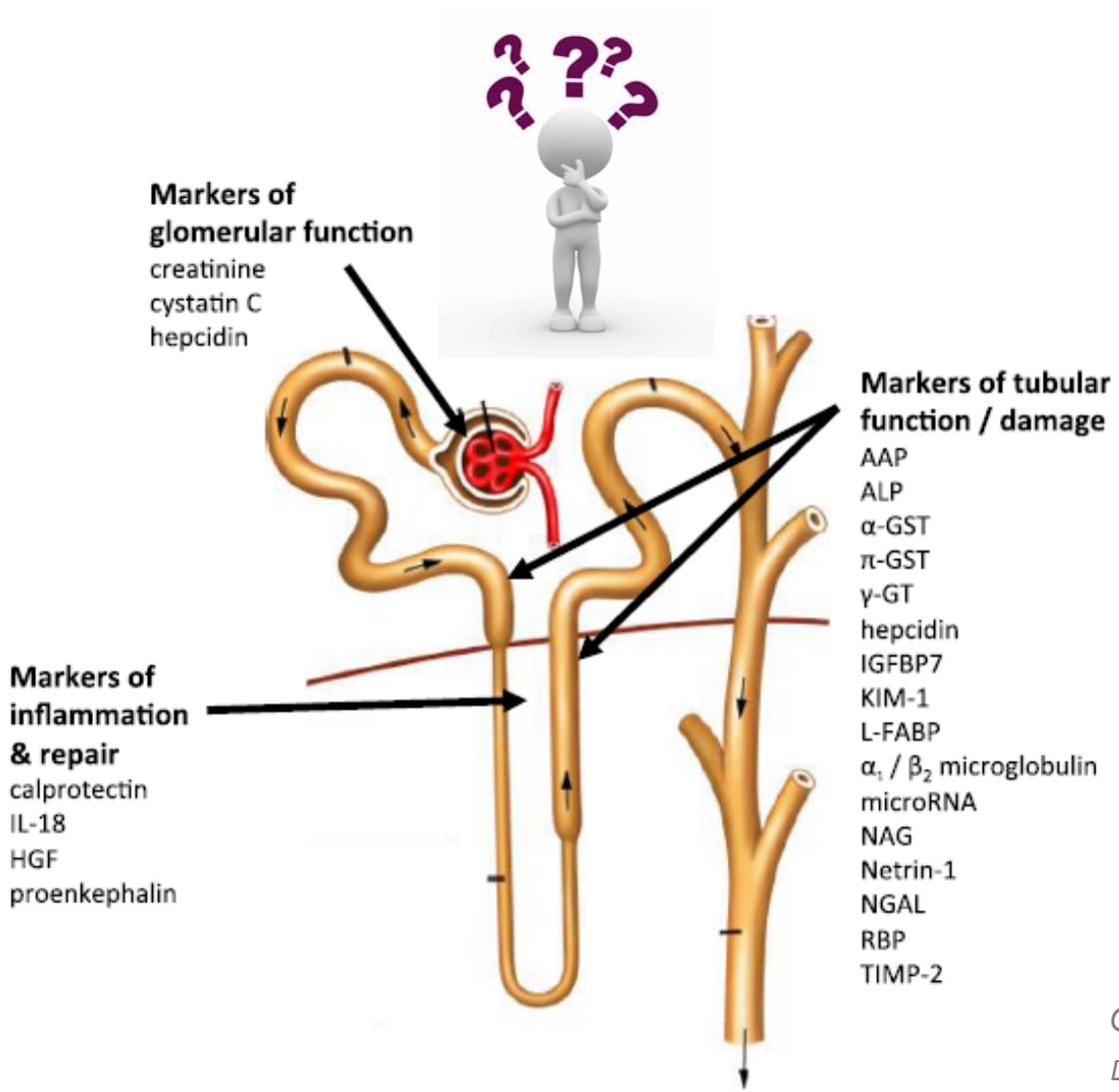


## Propriétés

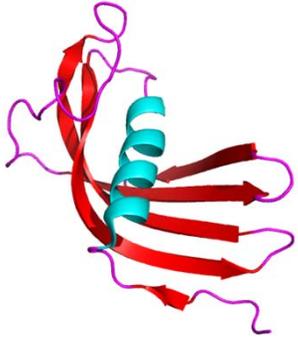
### Marqueur précoce

- ▶ **Prédictif** de l'IRA
- ▶ Prédictif nécessité EER
  - ▶ Spécifique
  - ▶ Sensible
- ▶ Rapide, simple
- ▶ Performances documentées

Biomarker types	Biomarkers
Functional markers	SCr and plasma/serum CyC
Up-regulated proteins	NGAL, KIM-1, L-FABP and IL-18
Low-molecular weight proteins	Urine CyC
Enzymes	NAG, $\alpha$ -GST, $\pi$ -GST, GGT and AP



Ostermann and Joannidis, *Critical Care* (2016) 20:299  
De Geus HRH et al. *Clin Kidney J* (2012) 5: 102–108  
Ariarajah et Gerstel, *Rev Med Suisse* (2011) 7:490-4



# CYSTATINE C

Polypeptide 120 AA famille inhibiteurs cystéine-protéinase

## Marqueur fonctionnel

Sécrétion : TOUTES les cellules nucléées

Filtrée par le glomérule (faible PM), non réabsorbée, non sécrétée

Catabolisée par cellules tubule contourné proximal



Moindre impact Age, Sexe, Muscles  
Meilleur reflet de la DFG  
Plus précoce

### Analytiquement

1994: méthodes automatisées  
Agglutination AC PC anti CysC sur latex  
Turbidimétrie, néphélométrie

vs créatinine



Coût

Spécificité

(*âge, sexe, cancers, fumeurs, dysfonctions thyroïde, immunothérapies...*)

### Analytiquement

Manque de standardisation  
Transférabilité discutée selon type AC

## Tests urinaires ELISA

# NGAL

Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin

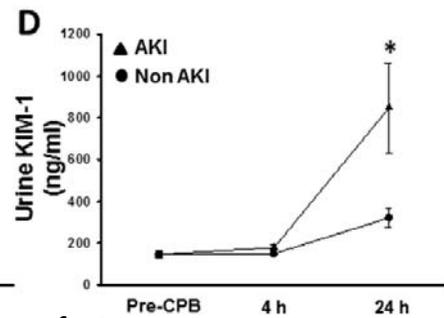
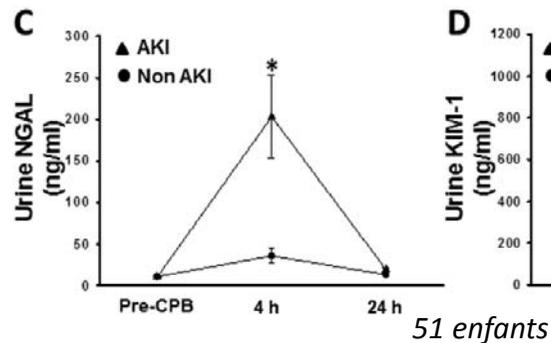
Neutrophiles + nombreux tissus

**Protéine régulée à la hausse**

Si Inflammation + Lésions épithéliales

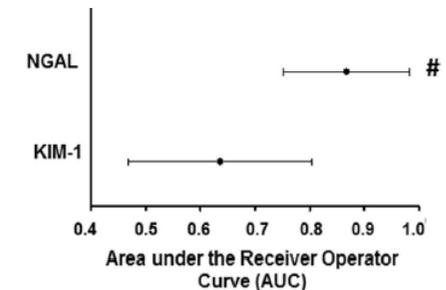


- \*25kDa facilement excrétée
- \*Souris en post-ischémie: apparaît 2h après dans urines
- \*Précoce dans études pédiatriques (2-3h)



\*Coût

- \* Sensibilité variable selon études
- \*Moins significatif chez adultes chirurgie cardiaque (IR préexistante, diabète etc)



# KIM-1

Kidney Injury Molecule-1

**Protéine transmembranaire tubulaire**

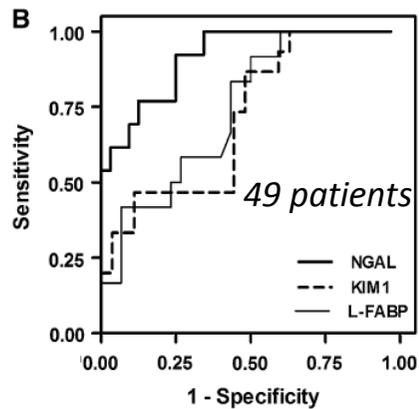
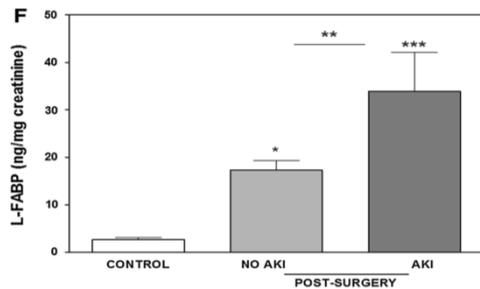
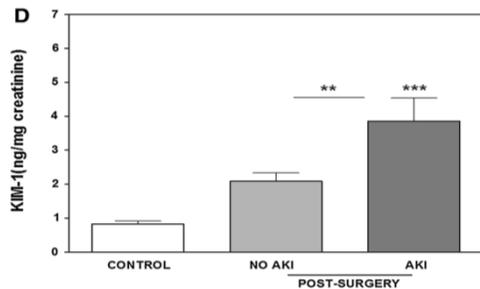
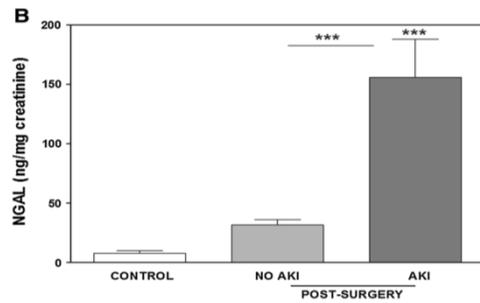
Indétectable sujet sain



- x5 24h post ischémie tubulaire
- 12h post-chirurgie cardiaque
- \*Très sensible
- \*Bon marqueur structurel

\*Coût

\*Faisabilité



# L-FABP

Liver-type fatty acid-binding protein (ELISA)  
Rôles dans métabolisme intracellulaire des AG  
Sécrétion foie, reins, intestin, poumons..

**Haute spécificité cellulaire**

Promeut excrétion produits LPO=protection rénale

AUROC	SCréat	L FABP IL -18 KIM-1	NGAL
<i>581 patients</i>			
IRA sévère	0,58	NS vs créat	0,67
Pas d'IRA	0,52	NS vs créat	0,60

Moledina DG et al, Am J Kidney Dis 2017 Aug 23. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.06.031



## Et pourquoi pas un marqueur simple?

IRA= hyperphosphatémie

**PREDICTIBILITE**

Diagnostic IRA?

Récupération rénale?

$$\%EP = [P \text{ maximal postopératoire} - P \text{ préopératoire}] / P \text{ préopératoire}$$

260 patients

33% IRA

3,5% dialyse

**Pas précoce!**

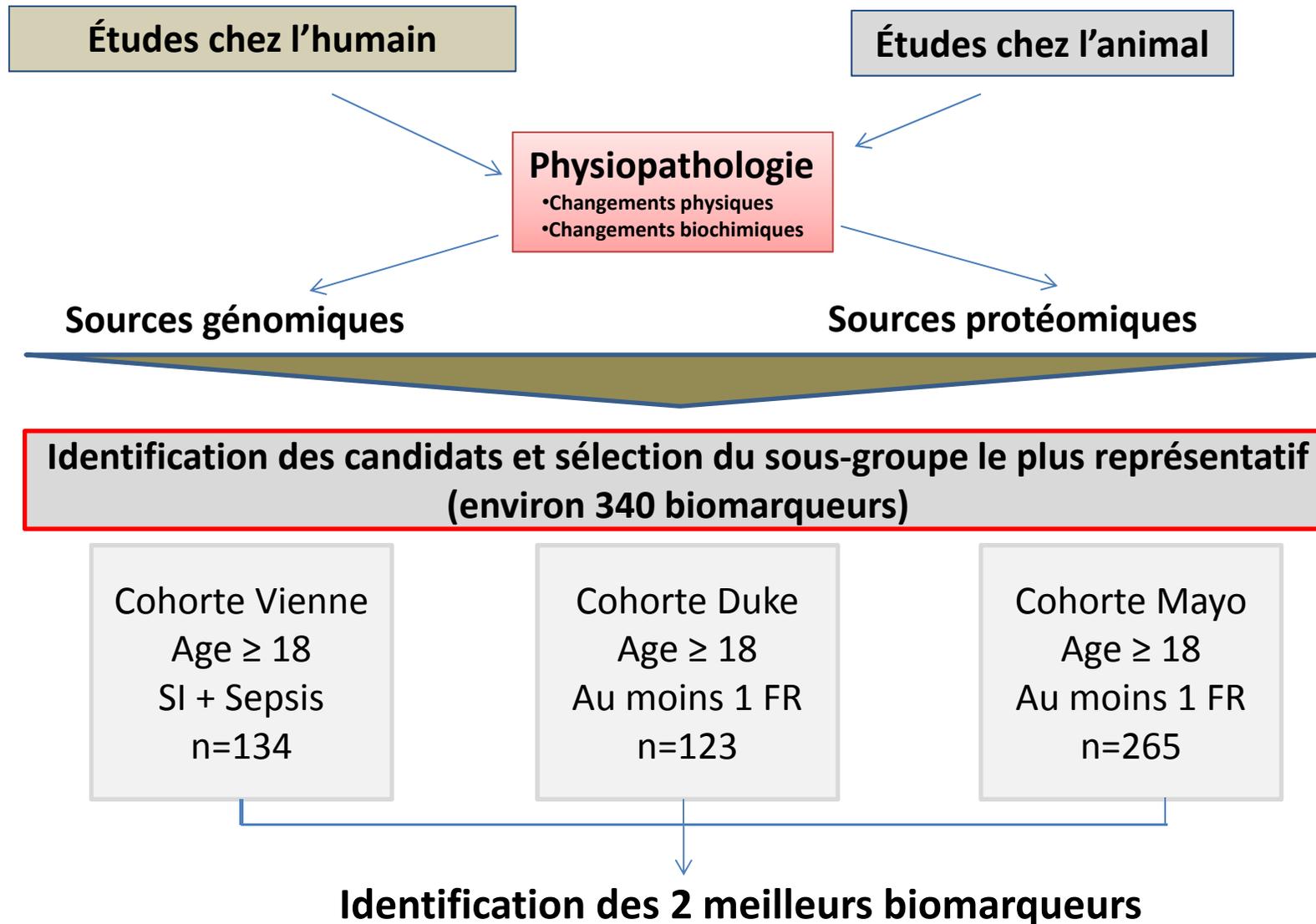
**Prédictif sévérité: si <59% = pas de dialyse**



Comment aller plus loin dans le choix  
du marqueur précoce?



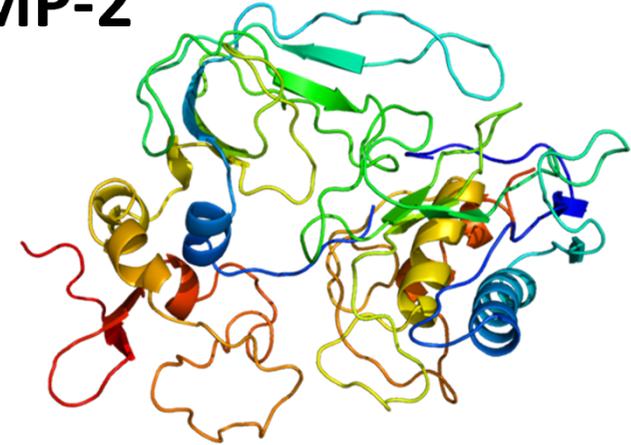
# Recherche et développement de biomarqueurs d'IRA



# Les 2 candidats

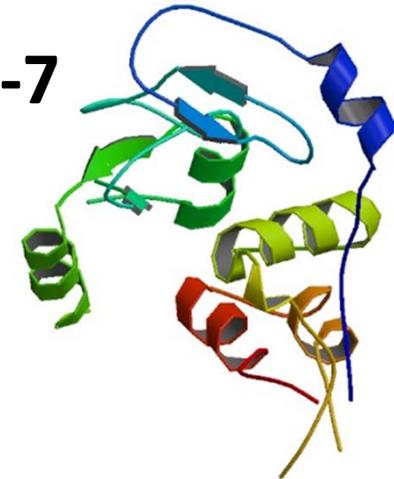
## Tissue inhibitor of metalloproteinases 2 : **TIMP-2**

- Inhibiteur des métalloprotéases matricielles, (dégradation de la matrice extracellulaire)
- Inhibe la prolifération des cellules endothéliales.
- Inhibe les protéases tissulaires
- **Impliquée dans l'arrêt du cycle cellulaire des cellules épithéliales**

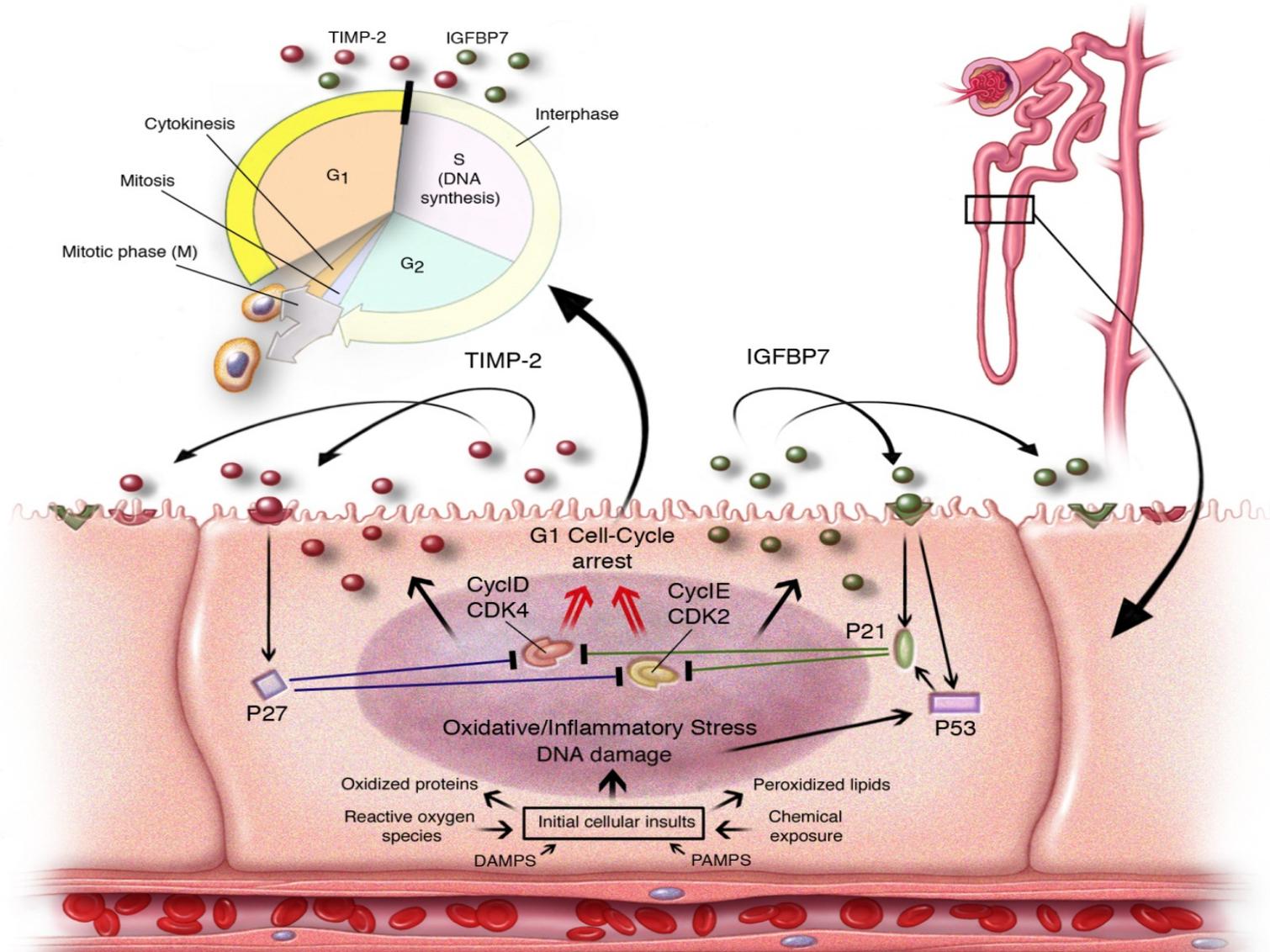


## Insulin-like Growth Factor Binding Protein 7 : **IGFBP-7**

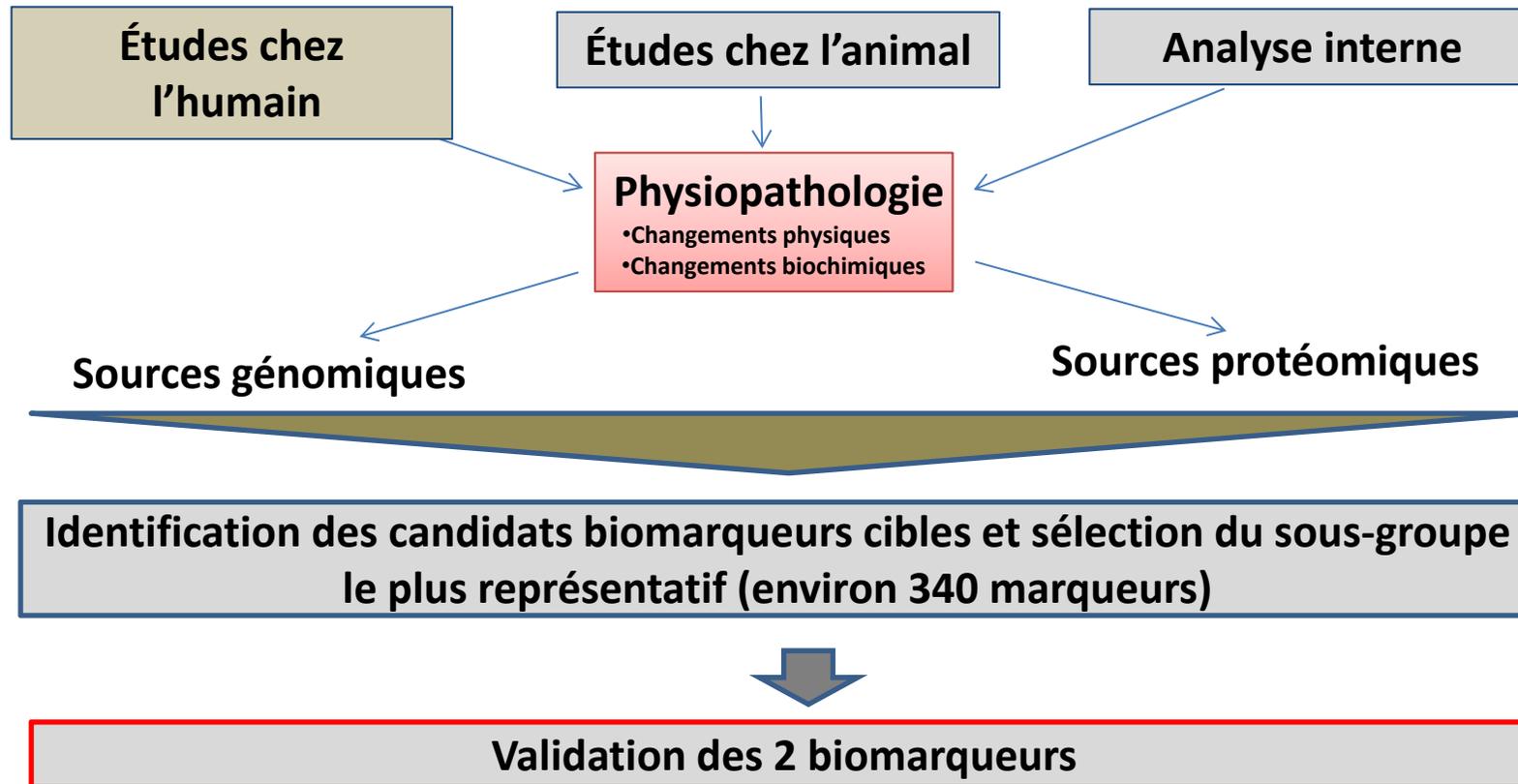
- Régulation de la disponibilité tissulaire des IGFs
- Stimule l'adhésion cellulaire
- **Impliquée dans l'arrêt du cycle cellulaire des cellules épithéliales**



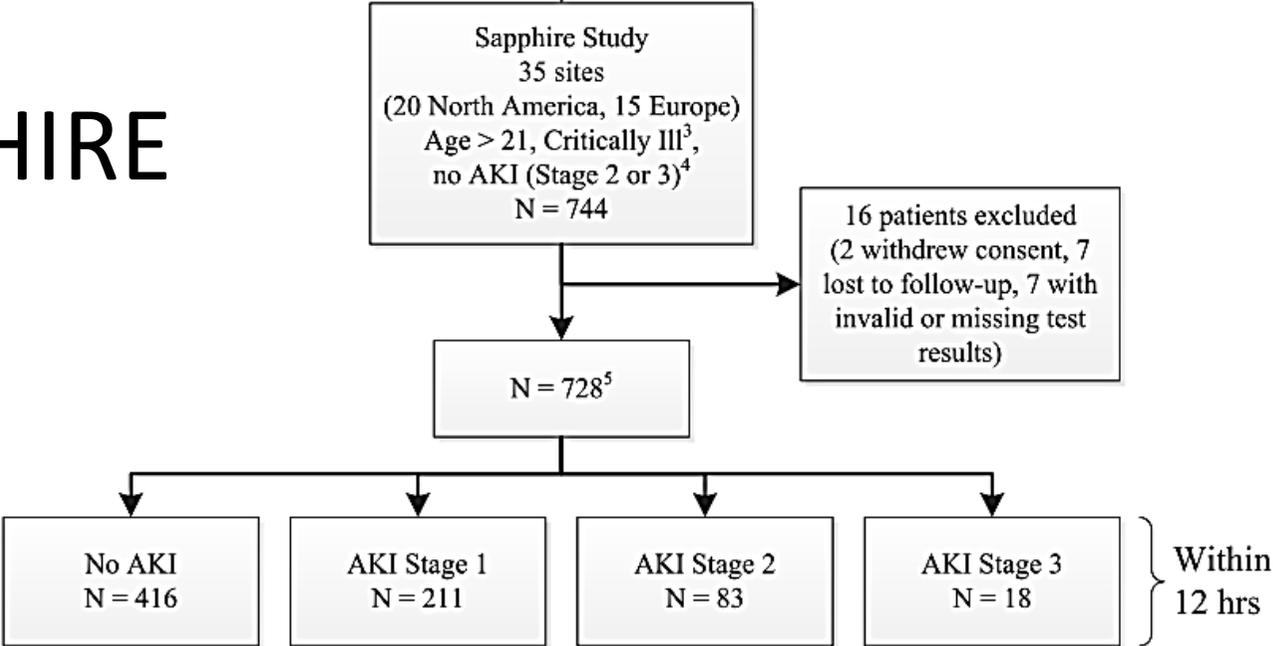
# Mécanisme d'action



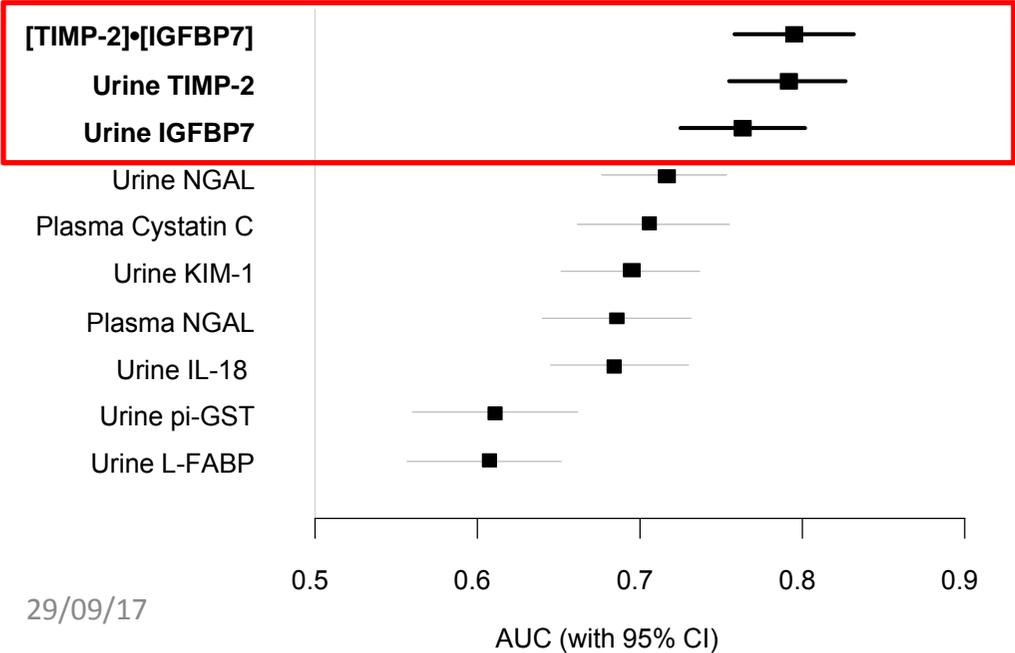
# Recherche et développement de biomarqueurs d'IRA



# Etude SAPPHIRE

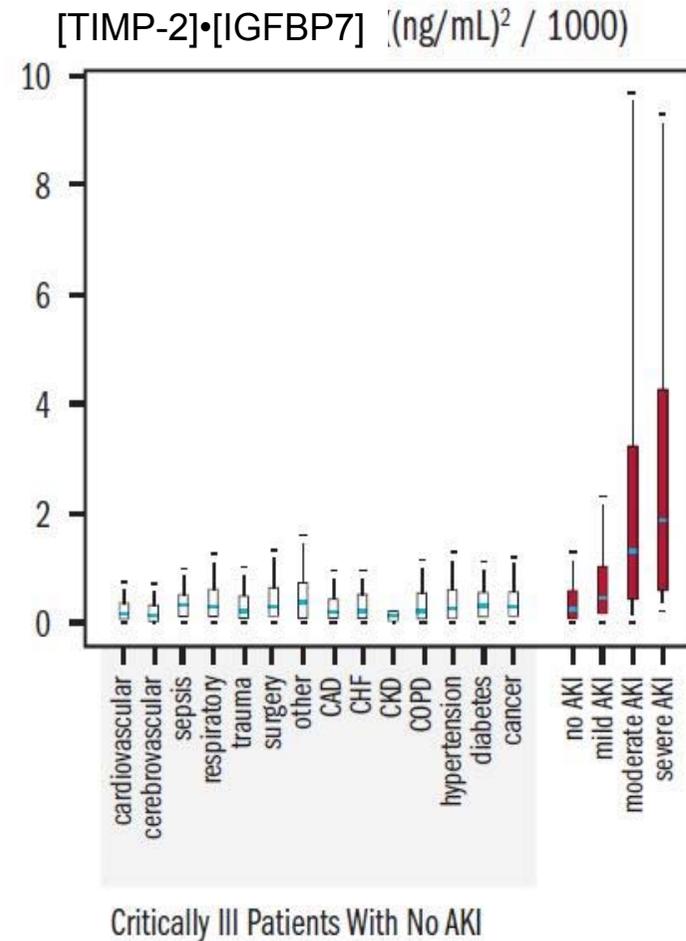
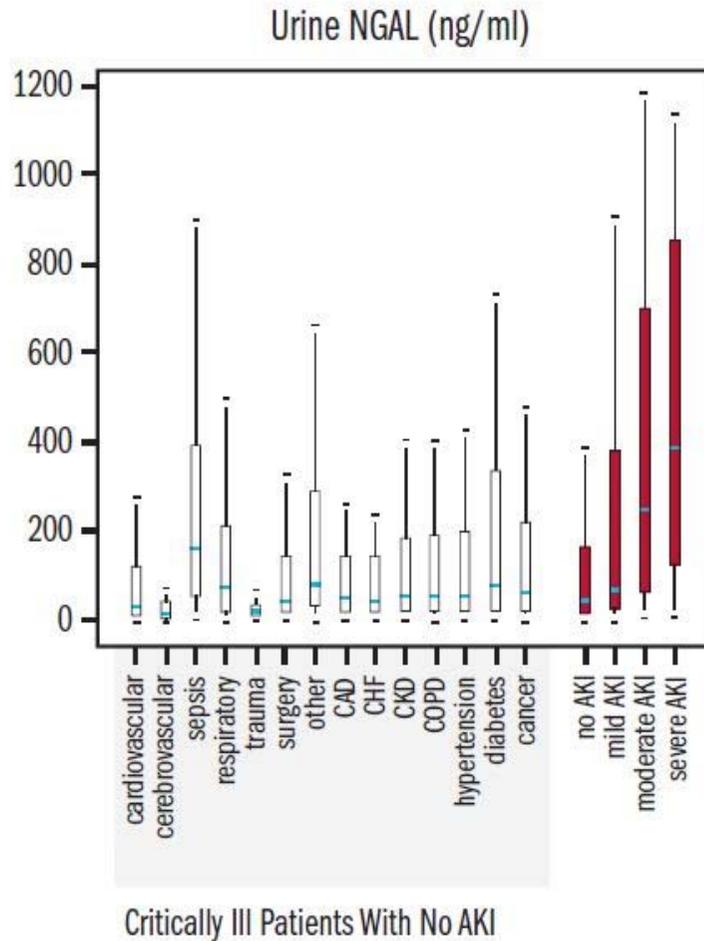


→ Prédiction de risque d'IRA à 12h (Stade KDIGO 2-3)

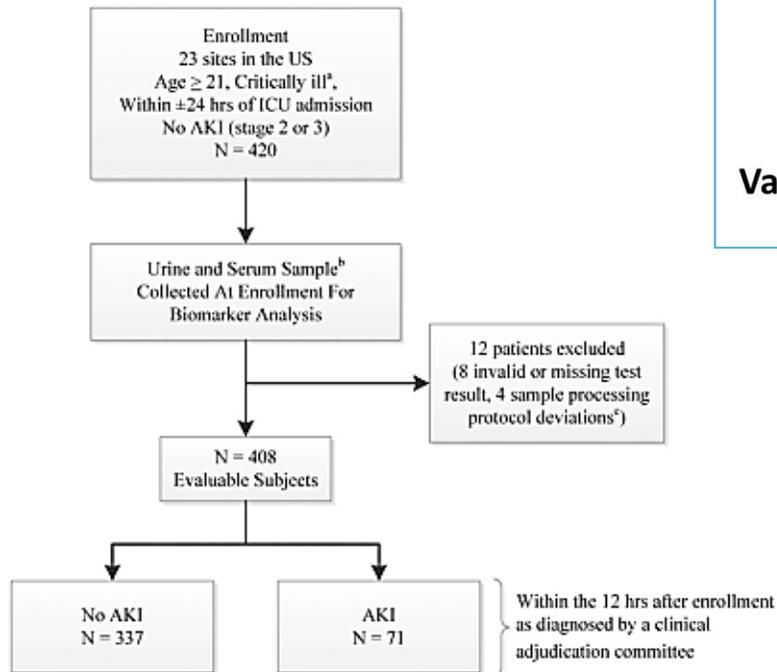


L'AUC pour les 2 biomarqueurs urinaires [TIMP-2]x[IGFBP7] est plus élevée que celle des marqueurs existants (p-value < 0.002)

# L'élévation des 2 biomarqueurs urinaires est spécifique de la survenue de l'IRA



# Etude TOPAZ : Enregistrement FDA

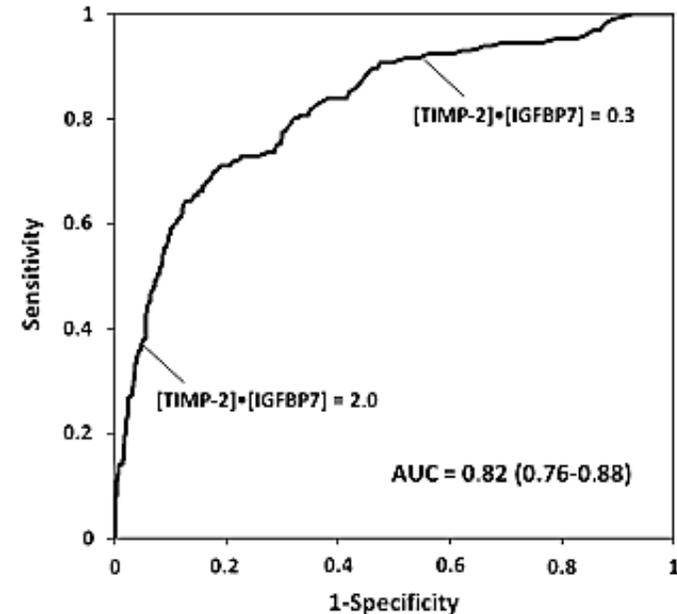




## American Thoracic Society

We help the world breathe<sup>®</sup>  
PULMONARY • CRITICAL CARE • SLEEP

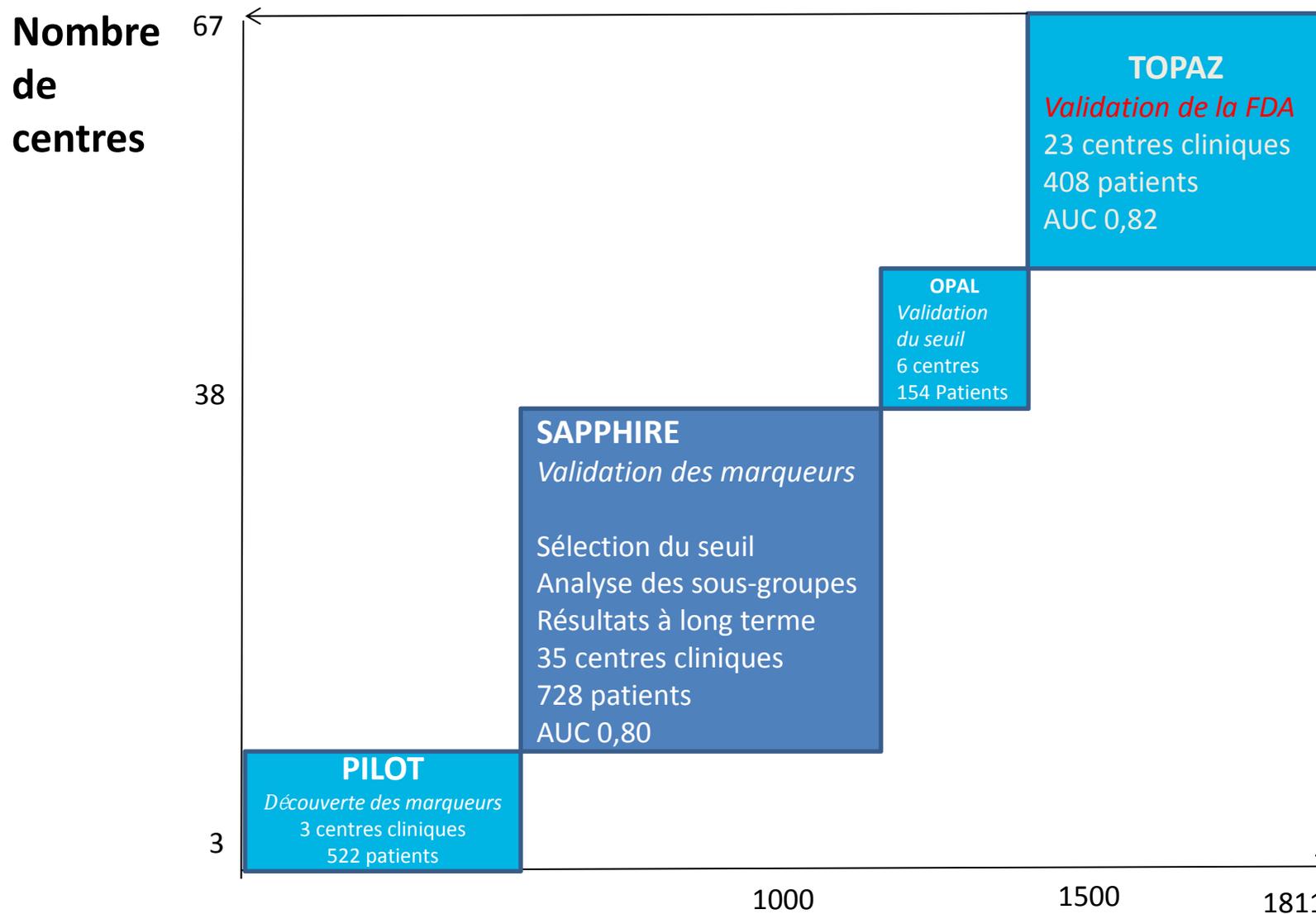
### Validation Of Cell-Cycle Arrest Biomarkers For Acute Kidney Injury Using Clinical Adjudication



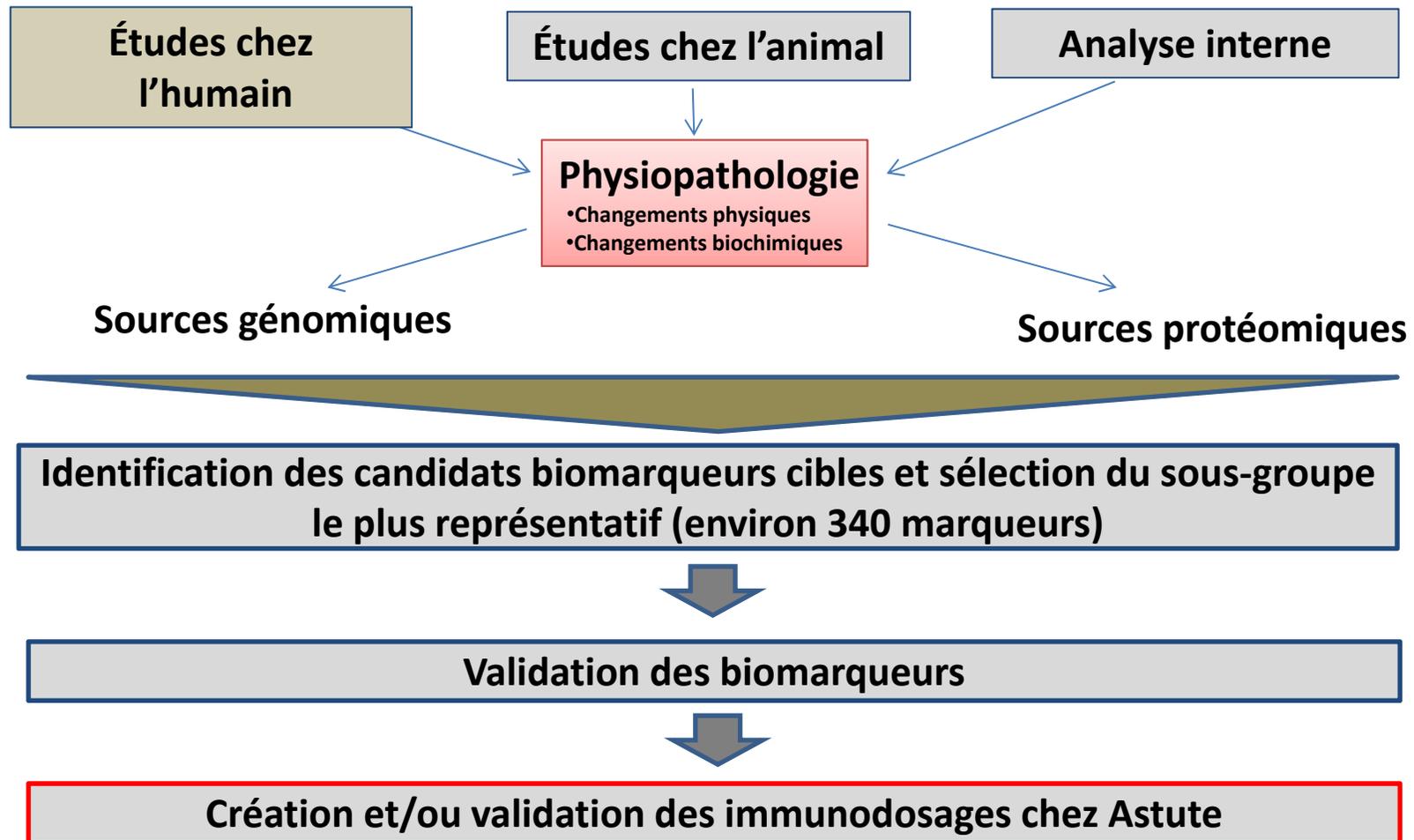
Cutoff value, (ng/ml) <sup>2</sup> /1000	Sensitivity, %	Specificity, %
	(95% CI)	
0.3	92 (85-98)	46 (41-52)
2.0	37 (26-47)	95 (93-97)

- Performances des 2 biomarqueurs (ROC et RR) → AUC : 0,82
- Confirmation des seuils 0,3 et 2  
→ Enregistrement FDA

# Validation des performances des biomarqueurs TIMP-2\*IGFBP7 dans 67 centres et chez plus de 1 800 patients



# Recherche et développement de biomarqueurs d'IRA



# Appareil Astute140™, kits de cartouches et contrôles Nephrocheck®



## APPAREIL DE MESURE ASTUTE140™

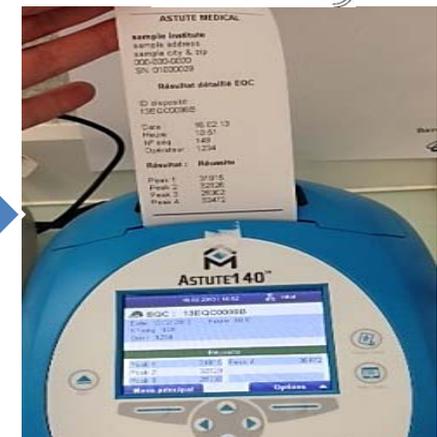
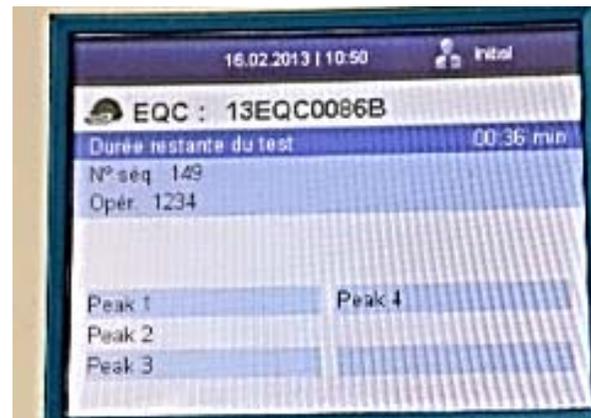
- Analyseur de paillasse, facile à installer
- Code Opérateur
- Simple d'utilisation, menu clair
- Connectivité SIL
- Mesure de fluorescence
- Vérification du système à chaque démarrage
- Surveillance de la température

# L'appareil est étalonné par un contrôle de qualité électronique (CQE)



La procédure CQE vérifie l'étalonnage des systèmes de l'appareil de mesure suivants :

- **Système de positionnement** : la position prédéterminée de chaque marqueur (témoins internes faible et élevé, TIMP-2 et IGFBP-7) → alignement correct
- **Système optique** : vérifie l'alignement et le fonctionnement des faisceaux lumineux du fluorimètre



Il est recommandé d'effectuer la procédure de CQE ASTUTE140® à une fréquence conforme aux normes qualité de votre laboratoire

# L'appareil est contrôlé par des contrôles de qualité liquides (LQC)

- Flacon de contrôle liquide de concentration élevée (**High**)
- Flacon de contrôle liquide de concentration faible (**Low**)

Les kits de contrôle LQC sont stables jusqu'à la date de péremption et stockés à + 4°C

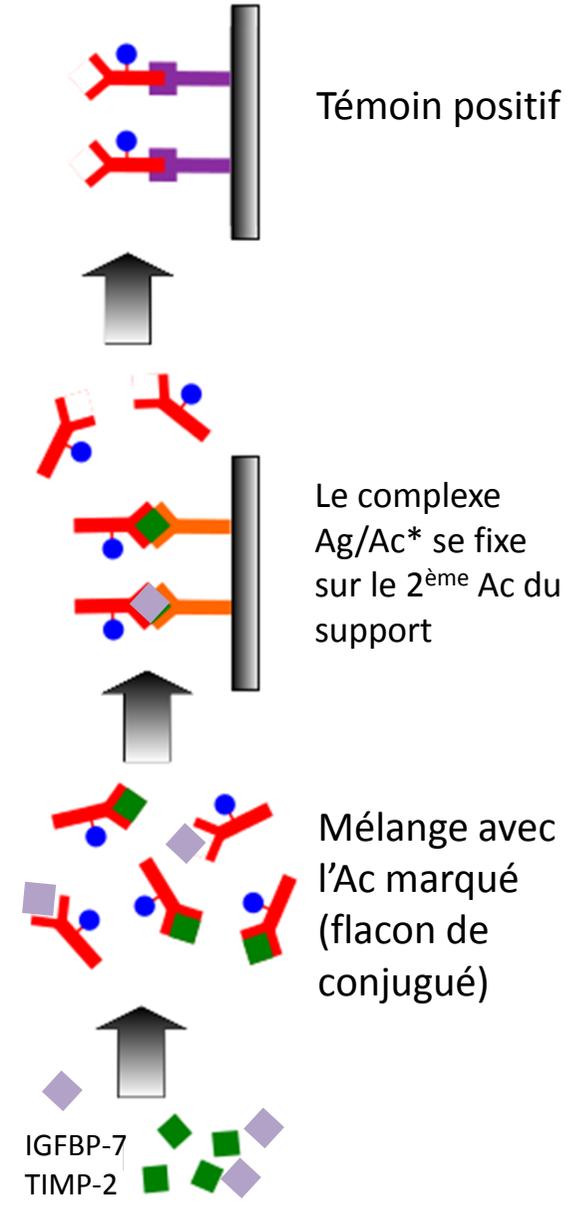
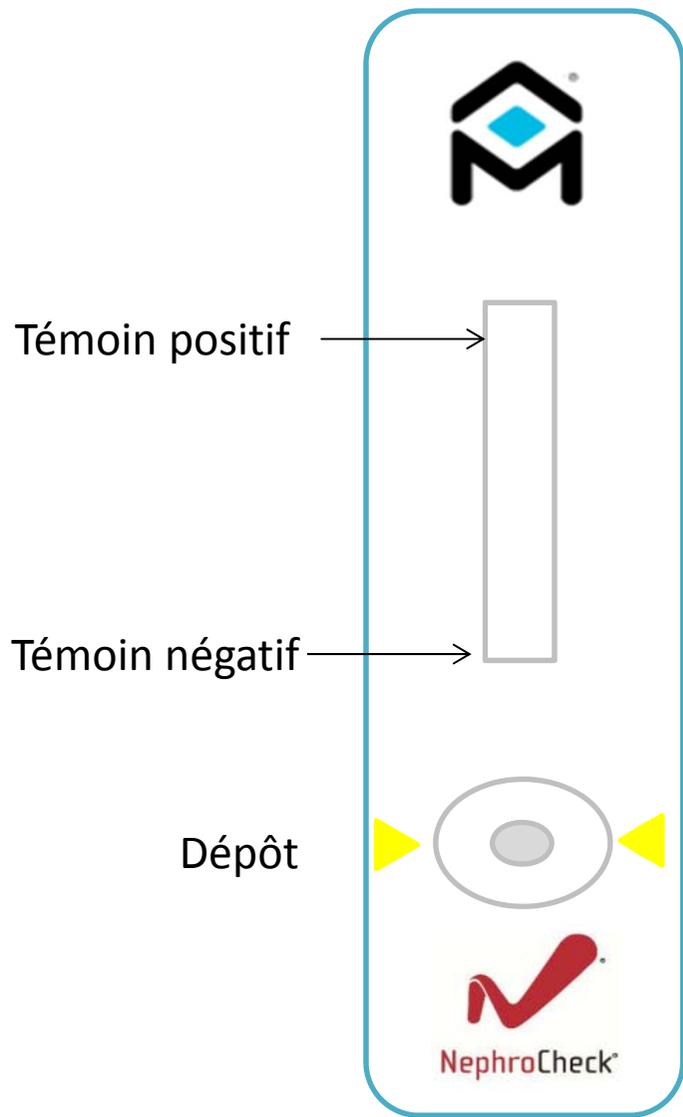


Les bonnes pratiques de laboratoire suggèrent de tester les contrôles liquides NEPHROCHECK<sup>®</sup> :

- tous les 30 jours
- à chaque changement de lot de tests NEPHROCHECK<sup>®</sup>
- conformément aux exigences qualité du laboratoire

→ Résultats donnés pour chaque biomarqueur

# Le test Nephrocheck® a pour principe analytique un immunodosage en sandwich avec détection de fluorescence

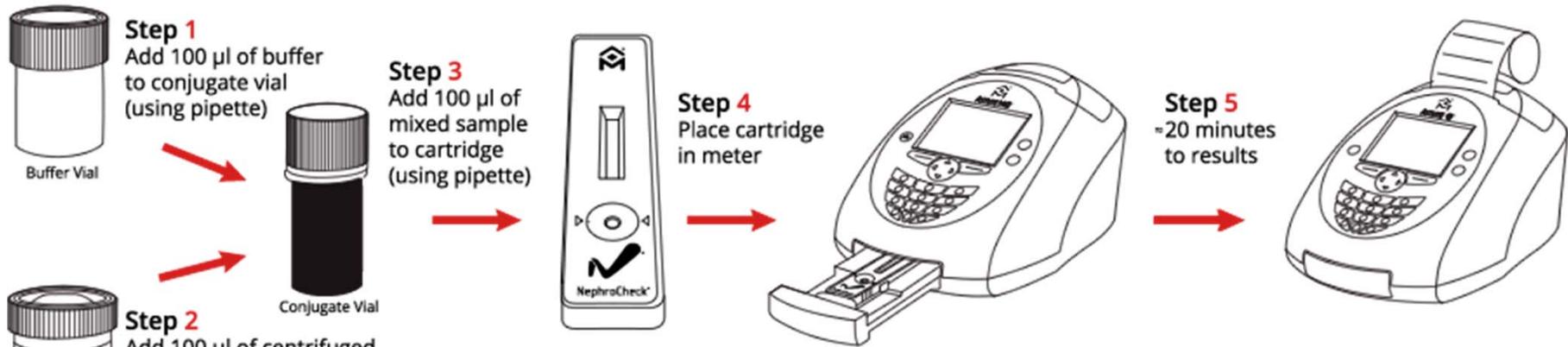


# Le prélèvement et la prise en charge pré-analytique

- Urines fraîches prélevées sur tube sec
- Centrifugation : 4000 tours/min-15min à 20°C  
à réaliser dans les 2h qui suivent le prélèvement
- Stabilité :
  - Température ambiante : 4h
  - + 4°C : 24h
  - - 80°C : durée non déterminée

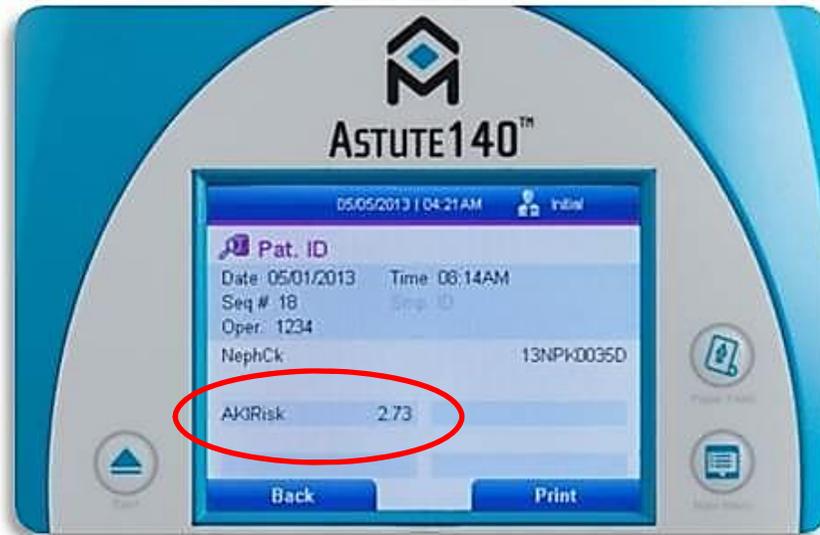


# Comment procéder?



Analyse réalisée en 20 minutes

# Le résultat du test



Le résultat du test NEPHROCHECK® (score AKIRISK™) est affiché sur l'écran de l'appareil de mesure ASTUTE140® **sans les unités** une fois la procédure du test NEPHROCHECK® terminée. **Les résultats pour chaque marqueur individuel ne sont pas affichés.**

$$\text{Score AKIRISK}^{\text{TM}} = [\text{TIMP-2}] * [\text{IGFBP-7}] / 1\ 000 \text{ (unités = (ng/ml)}^2 / 1\ 000)$$

Le NephroCheck® possède 2 Cut-offs qui définissent 3 groupes de risque de survenue d'IRA

Score	Interprétation
<b>Score ≤ 0,3</b>	<b>Pas de risque d'atteinte rénale aiguë pour les 12 prochaines heures.</b> Prendre en charge le patient selon les soins standards, conformément à l'évaluation clinique
<b>0,3 &lt; Score ≤ 2</b>	<b>Risque modéré d'atteinte rénale aiguë.</b> Il est justifié de procéder à une évaluation clinique complémentaire y compris un examen de la liste KDIGO des facteurs d'exposition et de susceptibilité. Envisager de mettre en application certaines recommandations KDIGO.
<b>Score ≥ 2</b>	<b>Risque élevé d'atteinte rénale aiguë.</b> Prendre en charge le patient en conséquence, selon les recommandations KDIGO.



# Validation de méthode au PTRR de Biochimie hôpital Haut-Lévêque

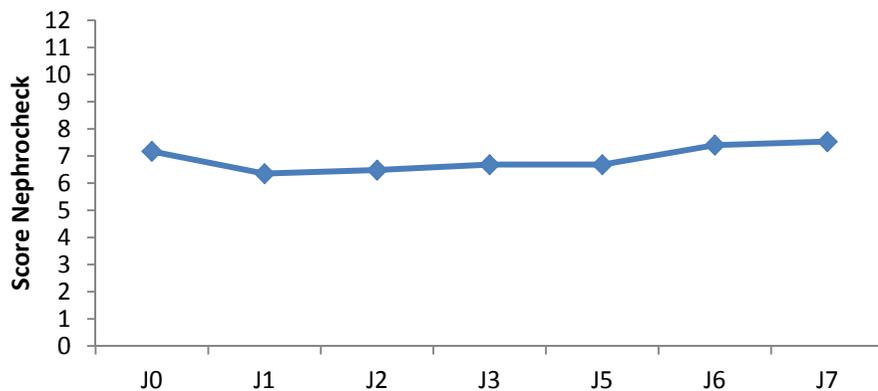
## Répétabilité

Echantillons	Moyenne	CV (%)	Equivalent score
<b>Niveau bas IGFBP-7</b>	112.157	10.3	0,7
<b>Niveau haut IGFBP-7</b>	255.547	9.98	3
<b>Niveau bas TIMP-2</b>	6.571	12.99	0,7
<b>Niveau haut TIMP-2</b>	12.340	8.68	3

## Fidélité intermédiaire

Passage de 15 échantillons d'un LQC par jour pendant 1 semaine, pour chaque niveau du paramètre

## Etude stabilité échantillon urine à +2-8°C sur 1 semaine



29/09/17

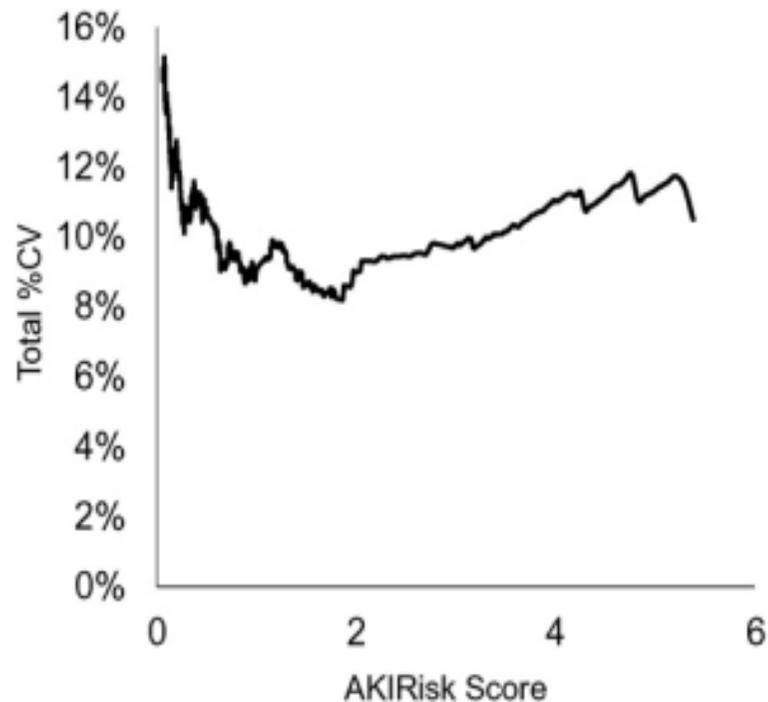
Echantillons	Valeur cible	Moyenne	CV (%)
<b>Control low IGFBP-7</b>	107.6	91.59	8,97
<b>Control high IGFBP-7</b>	362.2	361,99	9.37
<b>Control low TIMP-2</b>	5.50	5.25	15,61
<b>Control high TIMP-2</b>	115.50	113,88	10,89

# Performances analytiques

1123 mesures dans 3 laboratoires

→ CV 10% au cut-off de 0,3

→ CV 8% au cut-off de 2



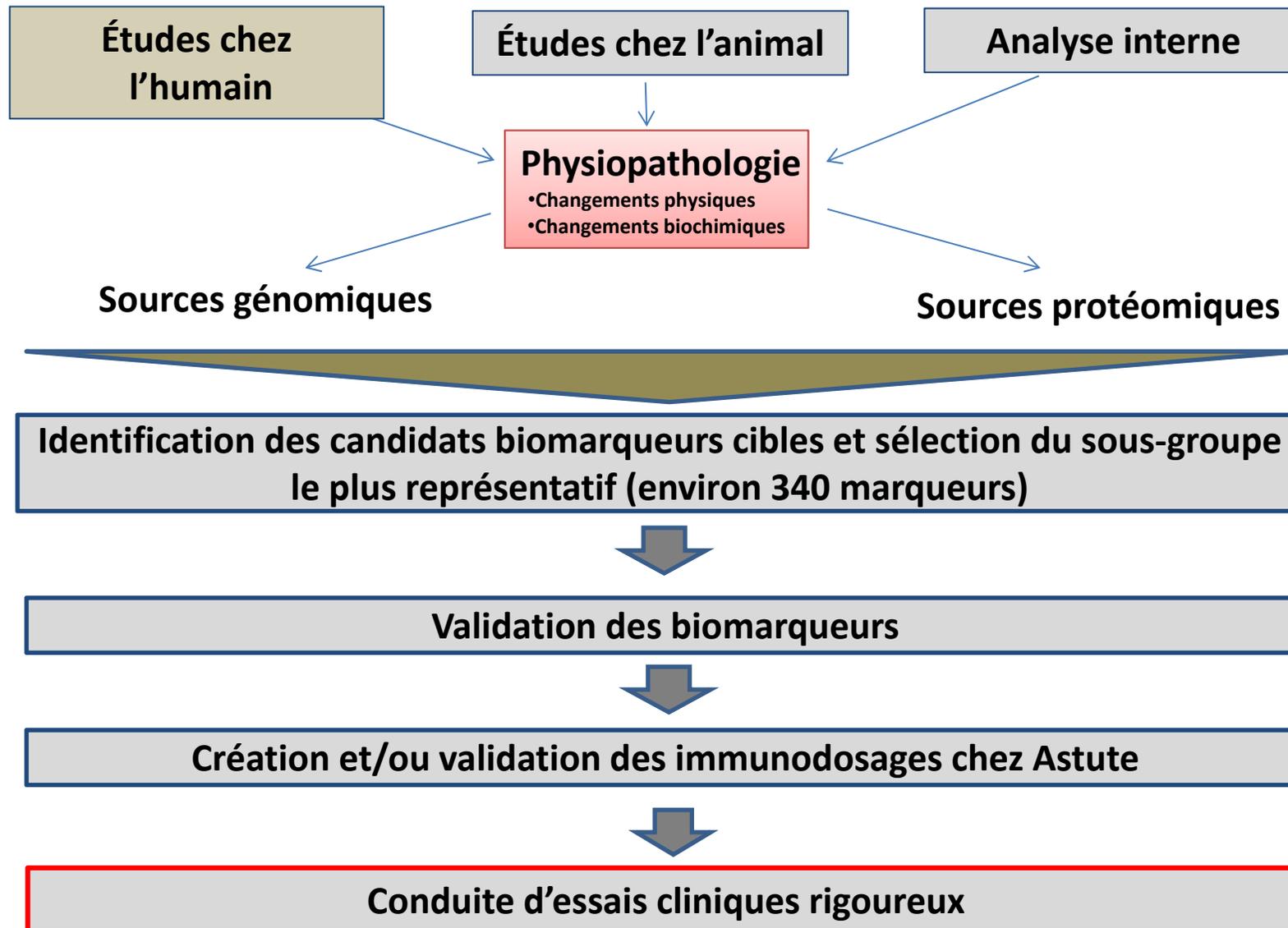
Limites de détection et quantification

→ bonne sensibilité

Result	LoB	LoD	LoQ
TIMP-2	0.5 ng/ml	0.7 ng/ml	0.7 ng/ml
3P-7	0.4 ng/ml	2.8 ng/ml	2.8 ng/ml
Risk Score	0.0002	0.002	0.002

- Peu d'interférences : albumine, bilirubine et bleu de méthylène
- Stabilité échantillon :
  - 6h à température ambiante
  - 24h à +2-8°C

# Recherche et développement de biomarqueurs d'IRA



## **Point de vue clinique**

Intérêt du NephroCheck<sup>®</sup> pour  
détecter de façon précoce l'IRA chez  
les patients bénéficiant d'un TAVI

# Plan de la présentation

- Contexte clinique (Prévalence RAC et TAVI)
- Intérêt du Nephrocheck pour le TAVI
- Résultats: littérature et notre expérience
- Perspectives futures

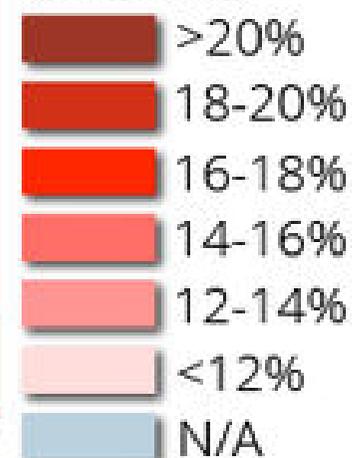
# Plan de la présentation

- **Contexte clinique (Prévalence RAC et TAVI)**

## EUROPE'S AGEING POPULATION

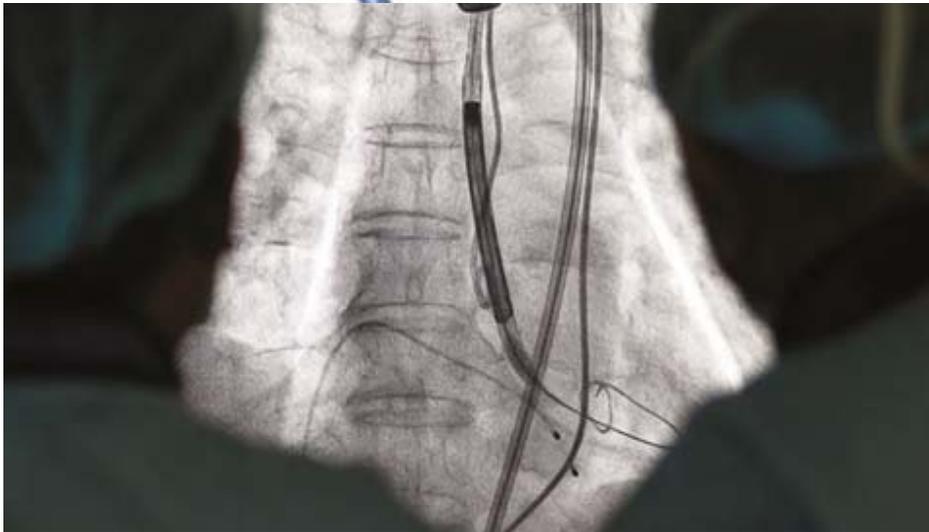
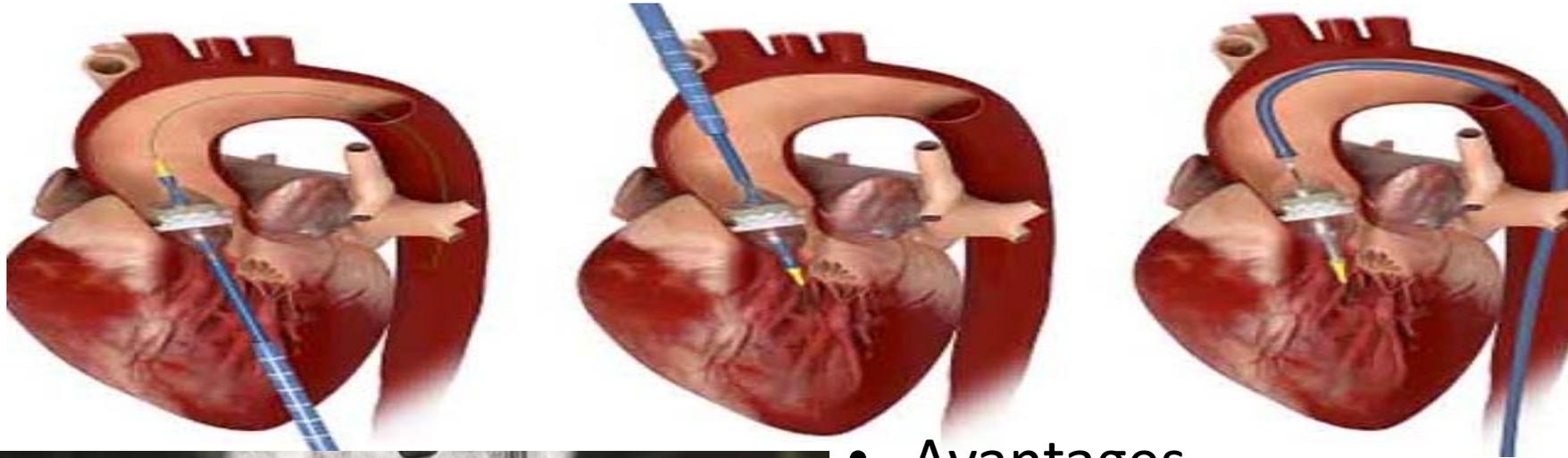


### PERCENTAGE OF CITIZENS OVER 65



Actuellement, en 19 pays européens  
1.000.000 pts présentent une sténose aortique sévère

# TAVI vs Chir Cardiaque

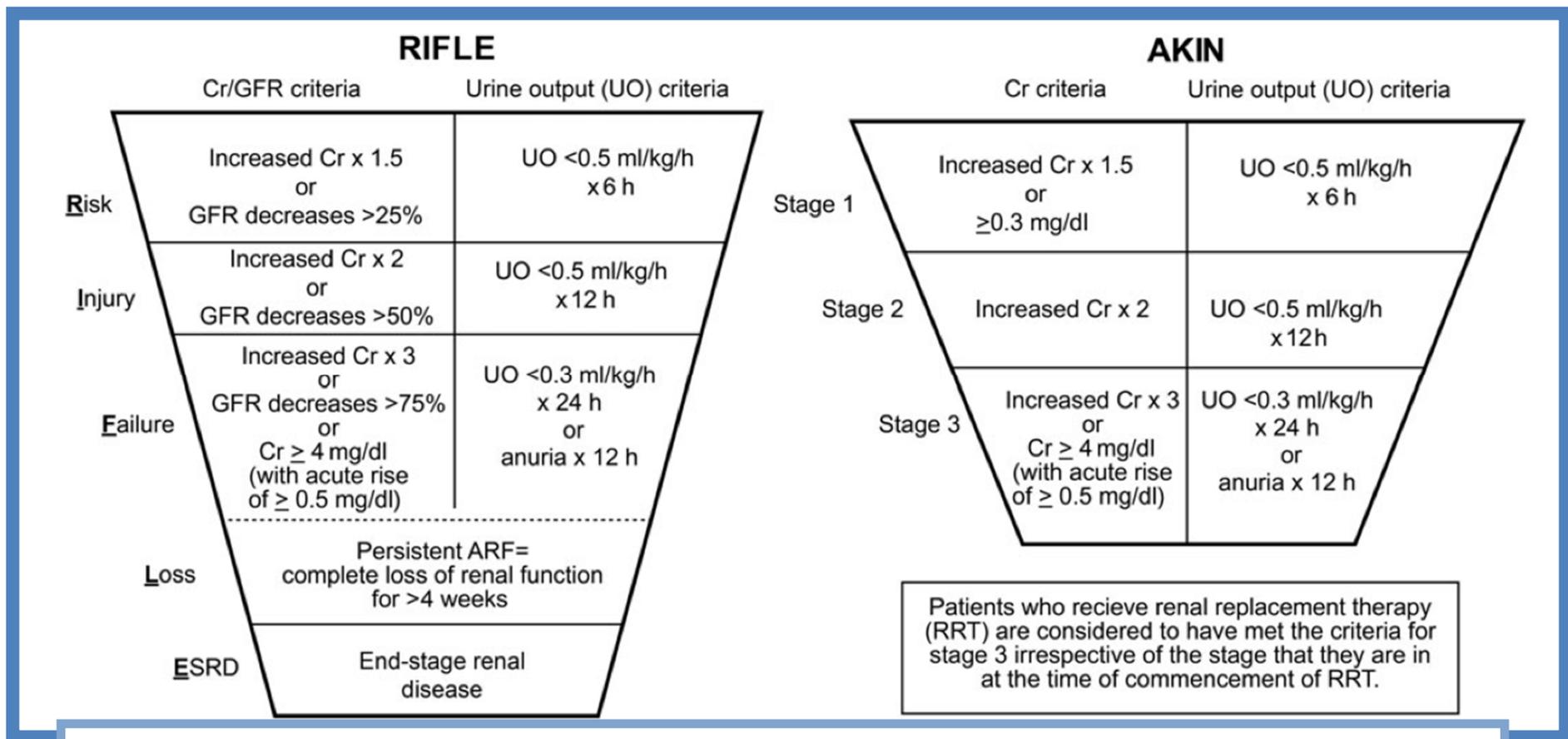


- Avantages
  - Pas de CEC
  - Moins de stress chir
  - Moins d'inflammation
- Cependant – IRA ↑
  - Jusqu'à 30 %
  - ↑IDM, Saignement+++
  - ↑hospitalisation

Ref:  
Crowhurst Heart Lung Circ 2016  
Ronco J. Thor Disease 2015

# Plan de la présentation

- Contexte clinique (Prévalence RAC et TAVI)
- **Intérêt du Nephrocheck pour le TAVI**

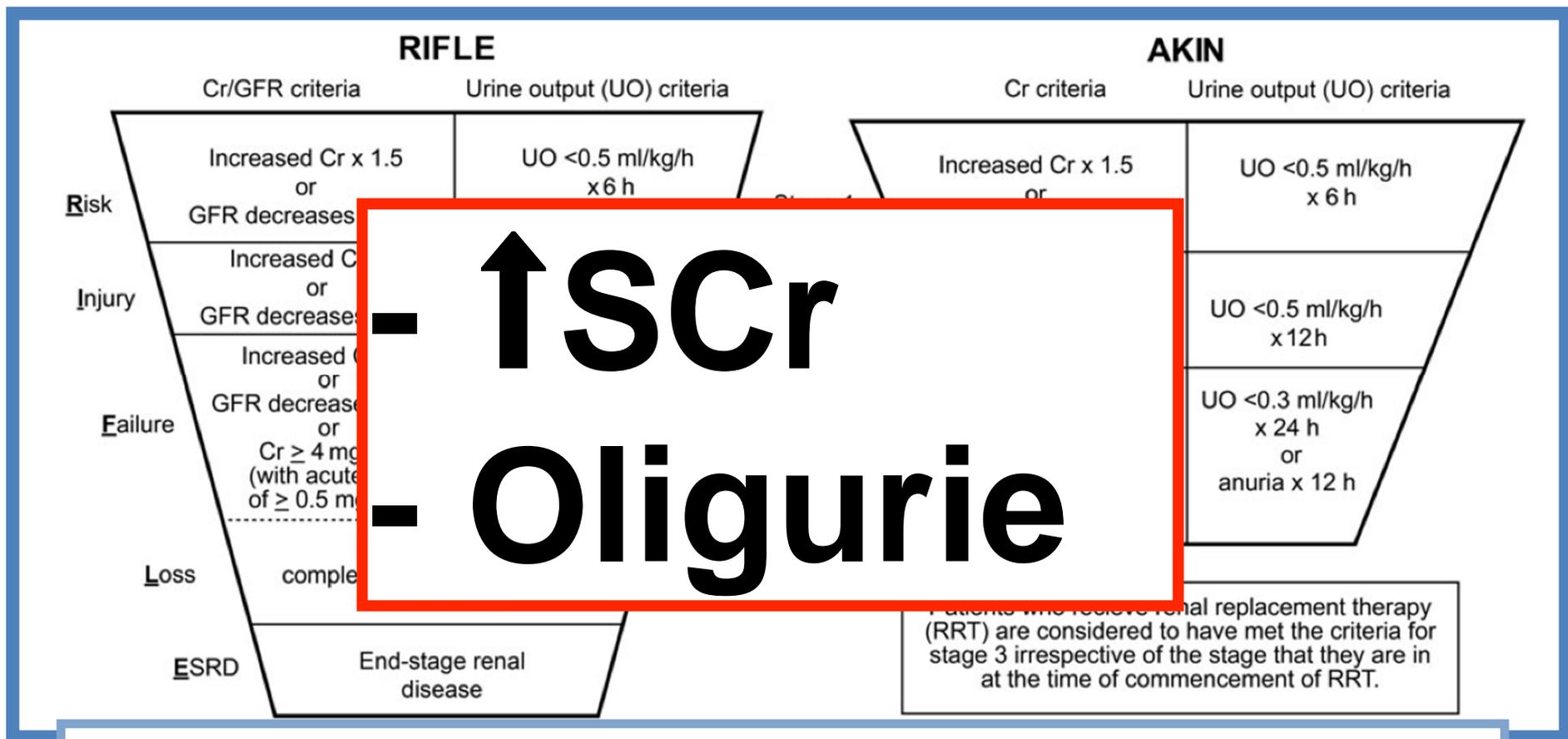


Dernière reco - 2012

# Kidney Disease Improving Global Outcomes

Garwood S.: JCVA 2010 p. 990

Bienholz A.: CKJ Review 2015 p. 1



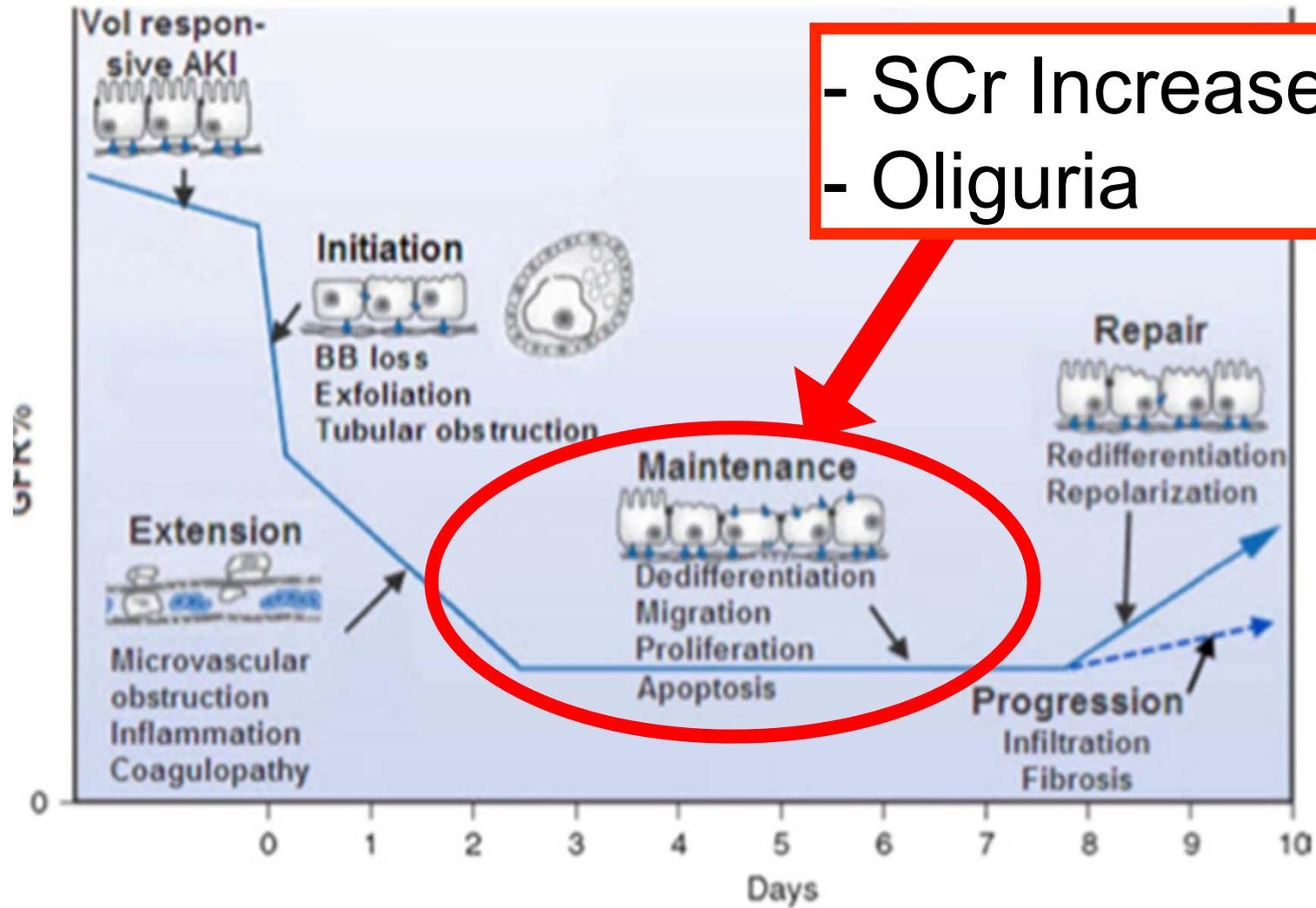
Dernière reco - 2012

Kidney Disease Improving Global Outcomes

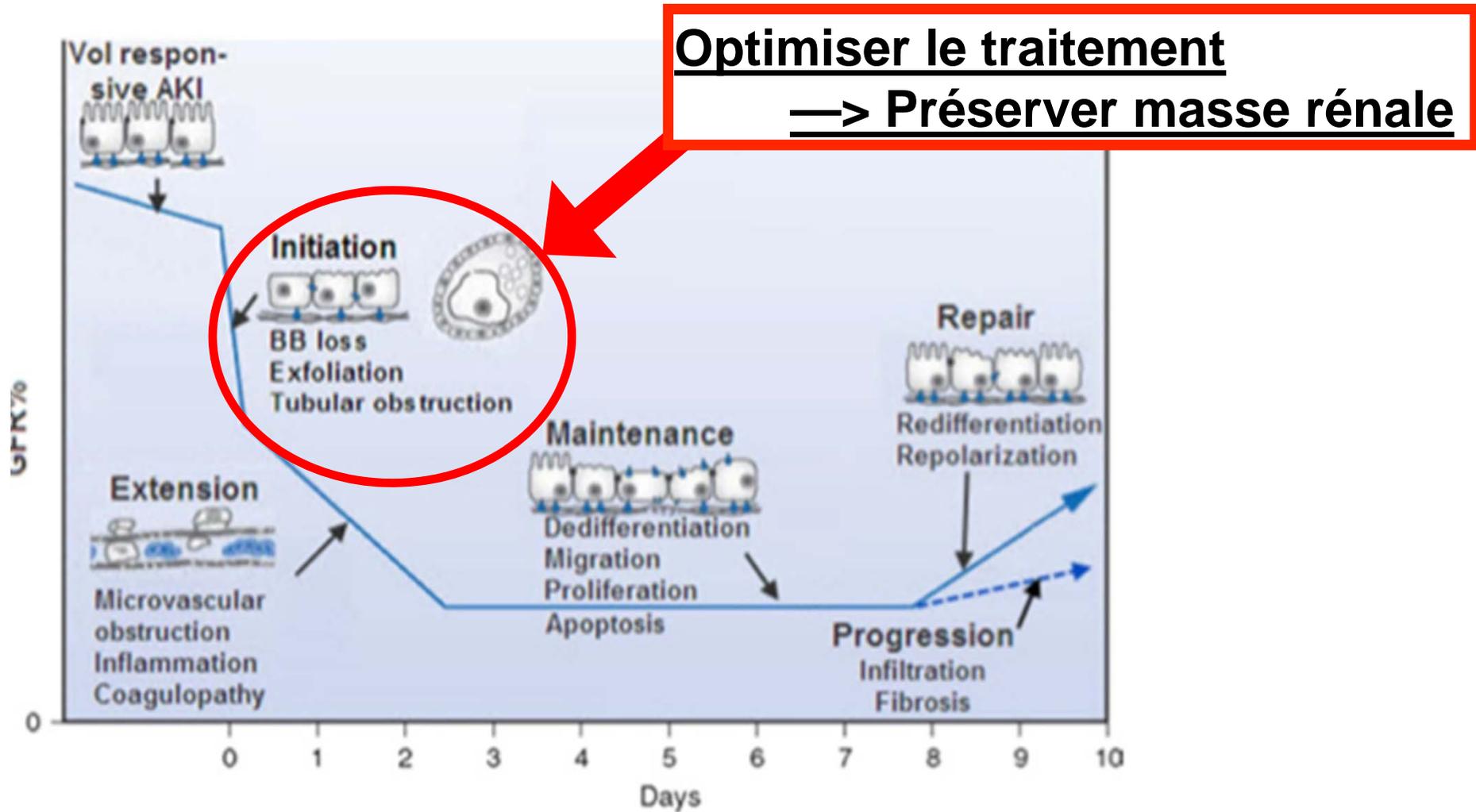
Garwood S.: JCVA 2010 p. 990

Bienholz A.: CKJ Review 2015 p. 1

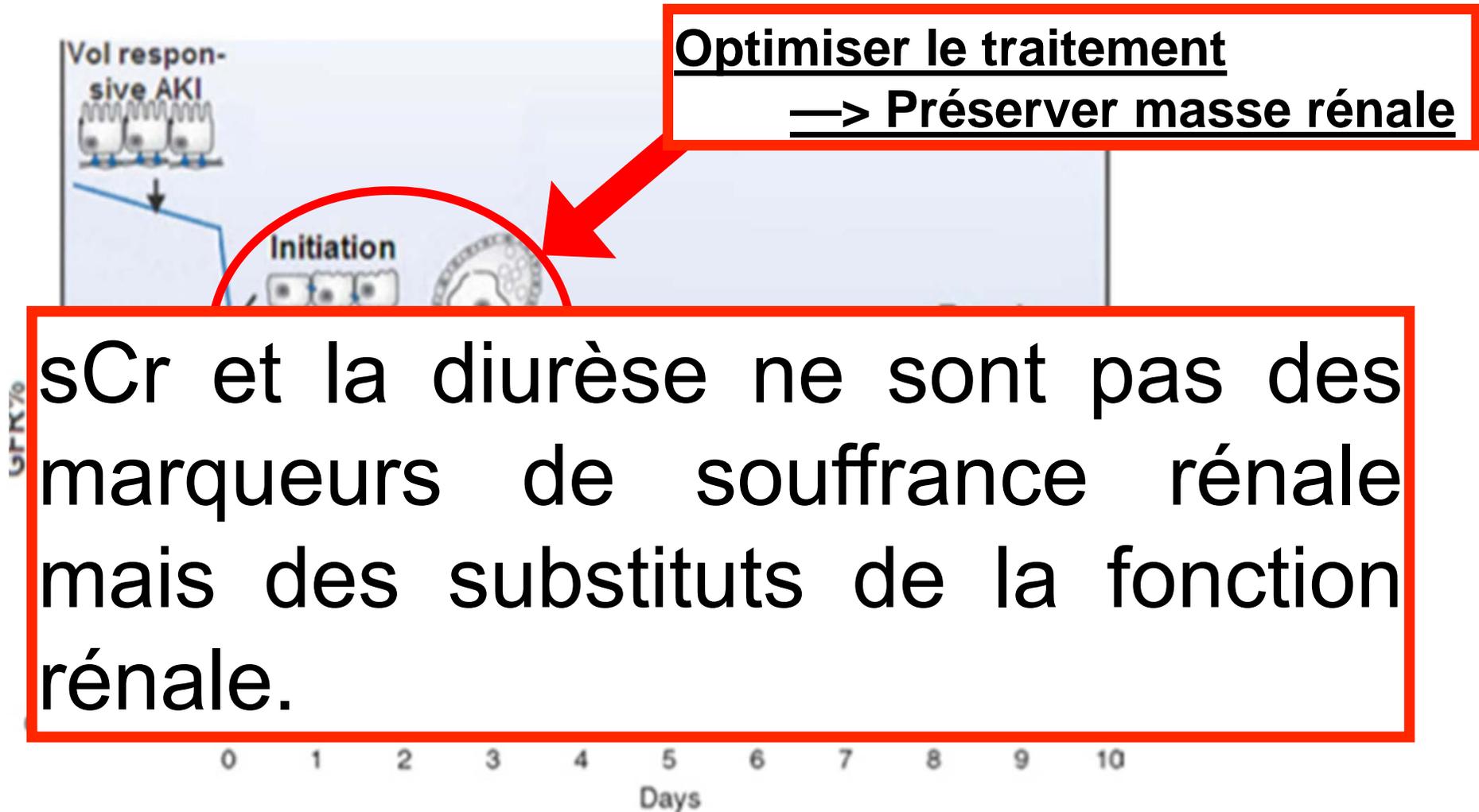
# Why is early recognition important?



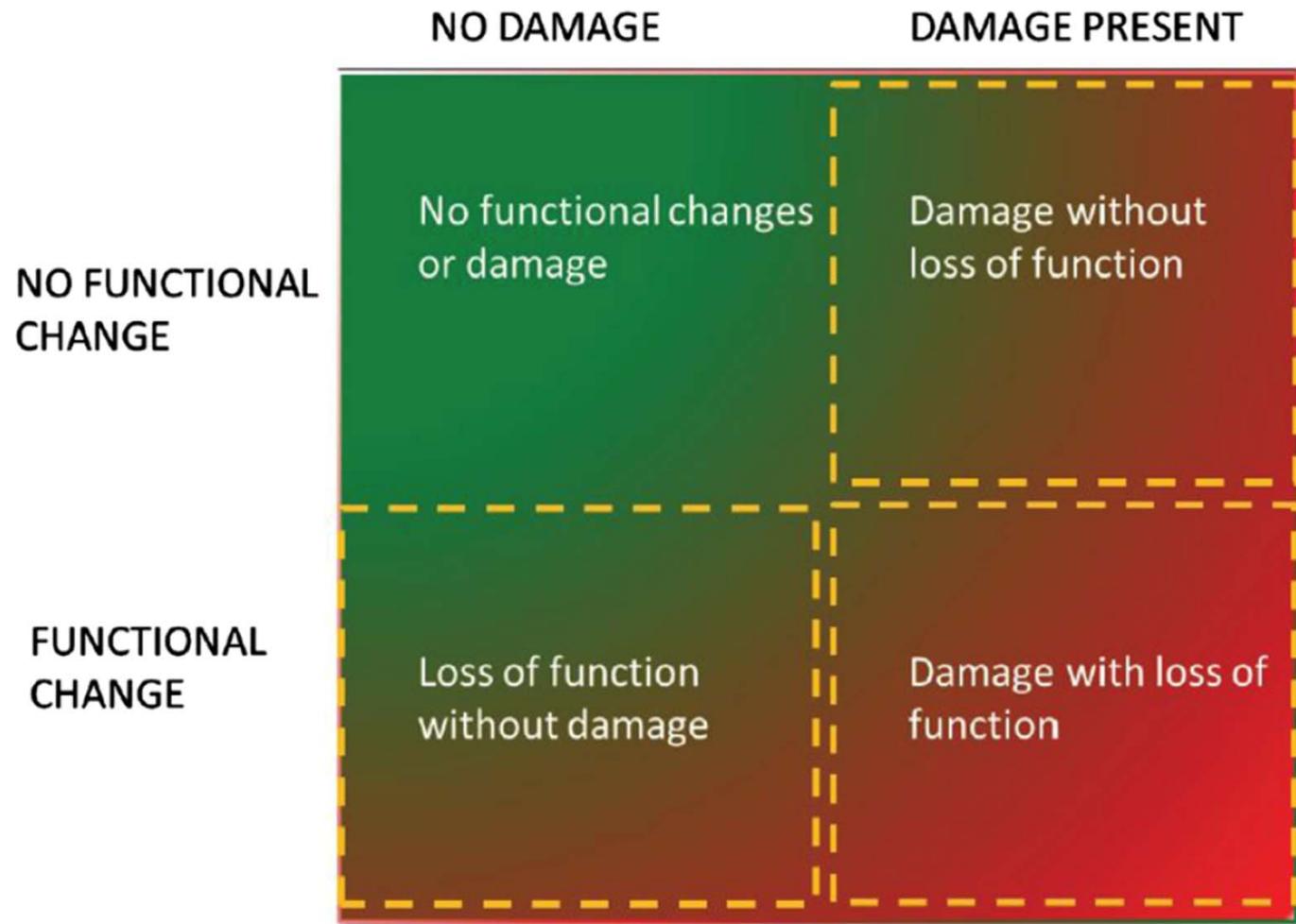
# Why is early recognition important?



# Why is early recognition important?



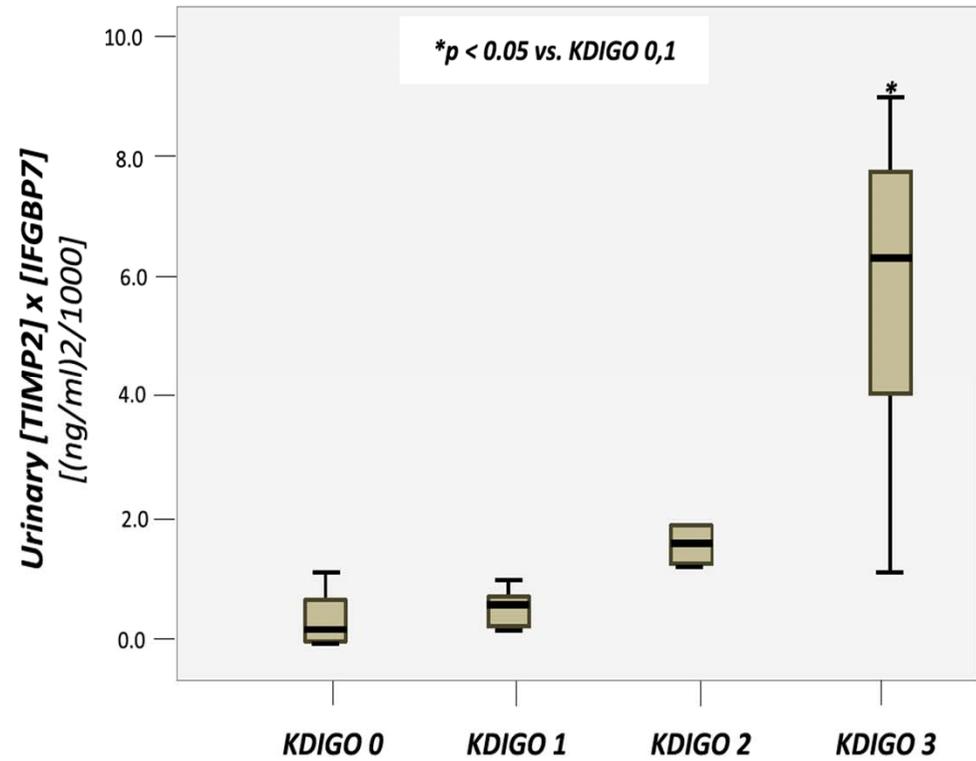
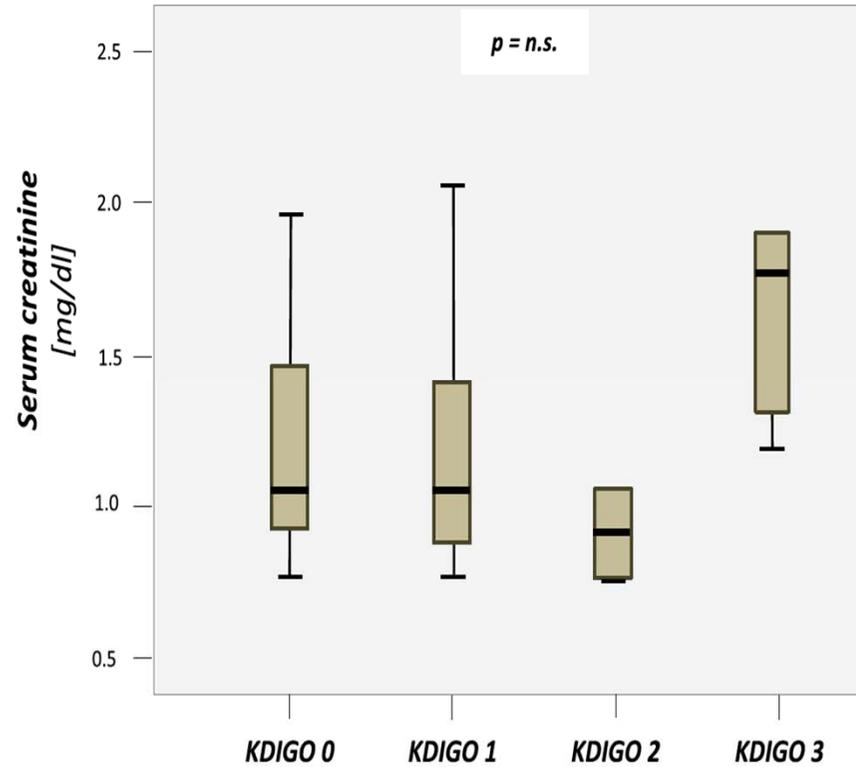
sCr et la diurèse ne sont pas des marqueurs de souffrance rénale mais des substituts de la fonction rénale.



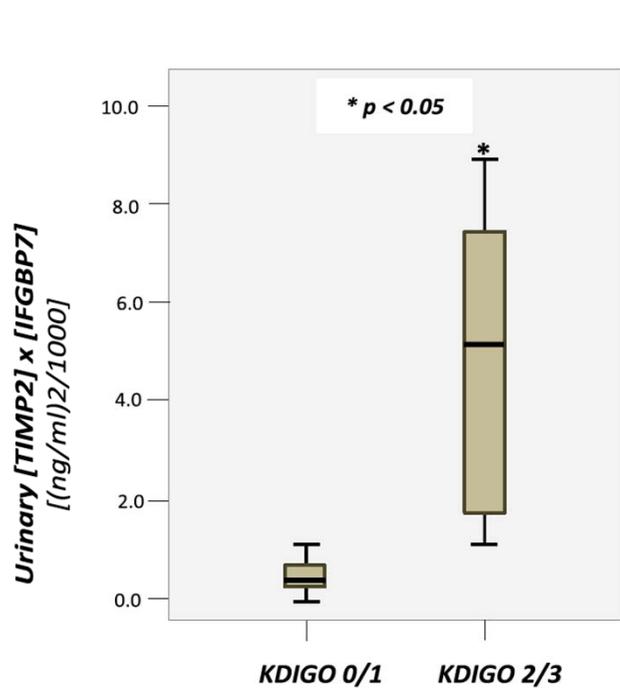
# Plan de la présentation

- Contexte clinique (Prévalence RAC et TAVI)
- Intérêt du Nephrocheck pour le TAVI
- **Résultats: littérature et notre expérience**

# Etude de Dusse et al.

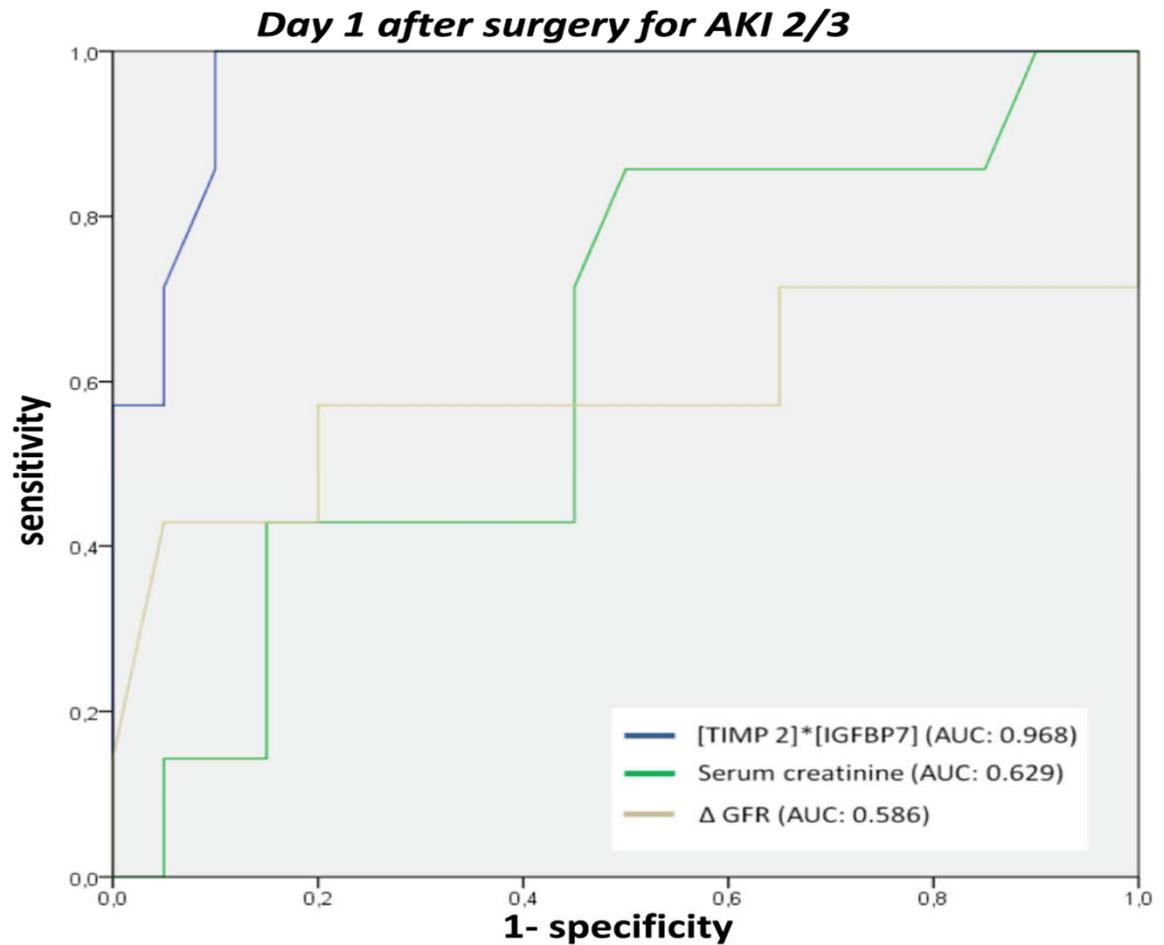


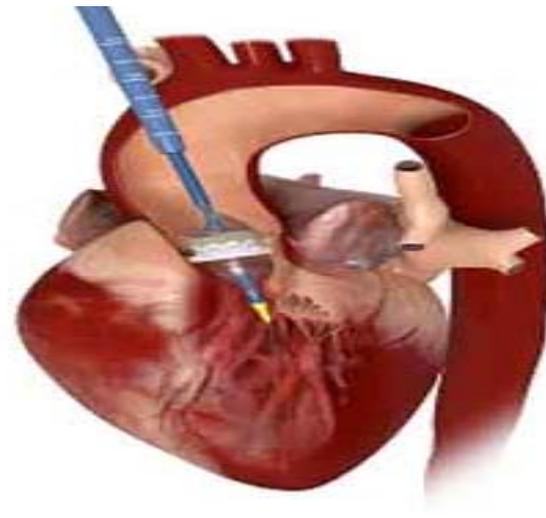
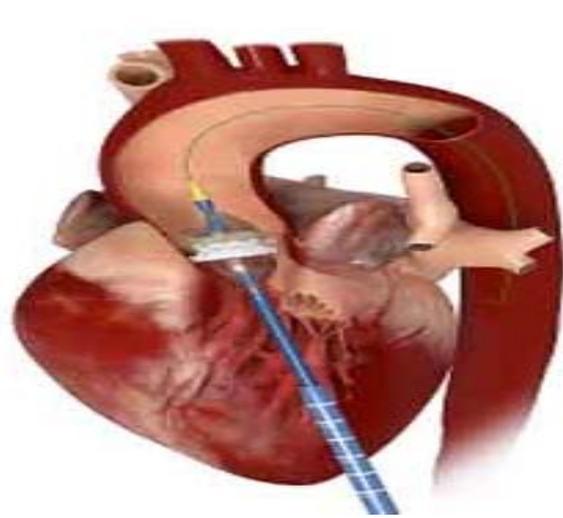
# Etude de Dusse et al.



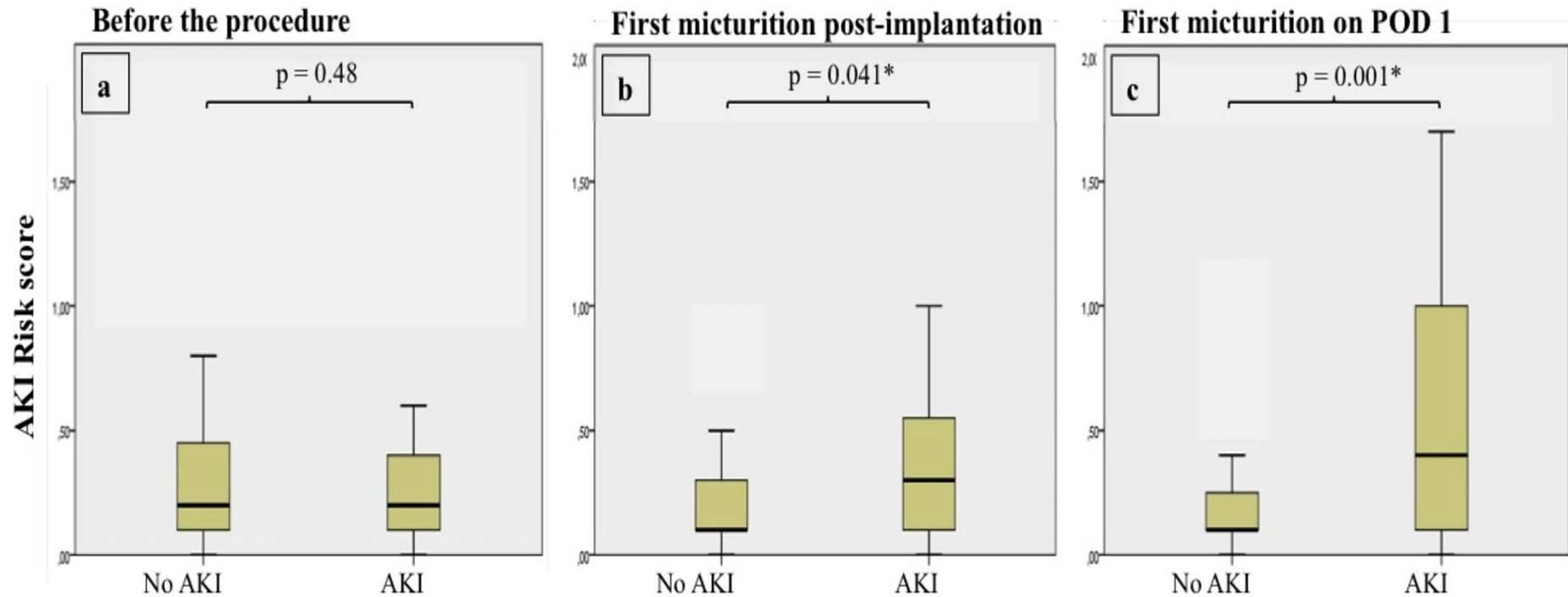
## Limites de cette étude:

- Regroupement
- Stress plus important –

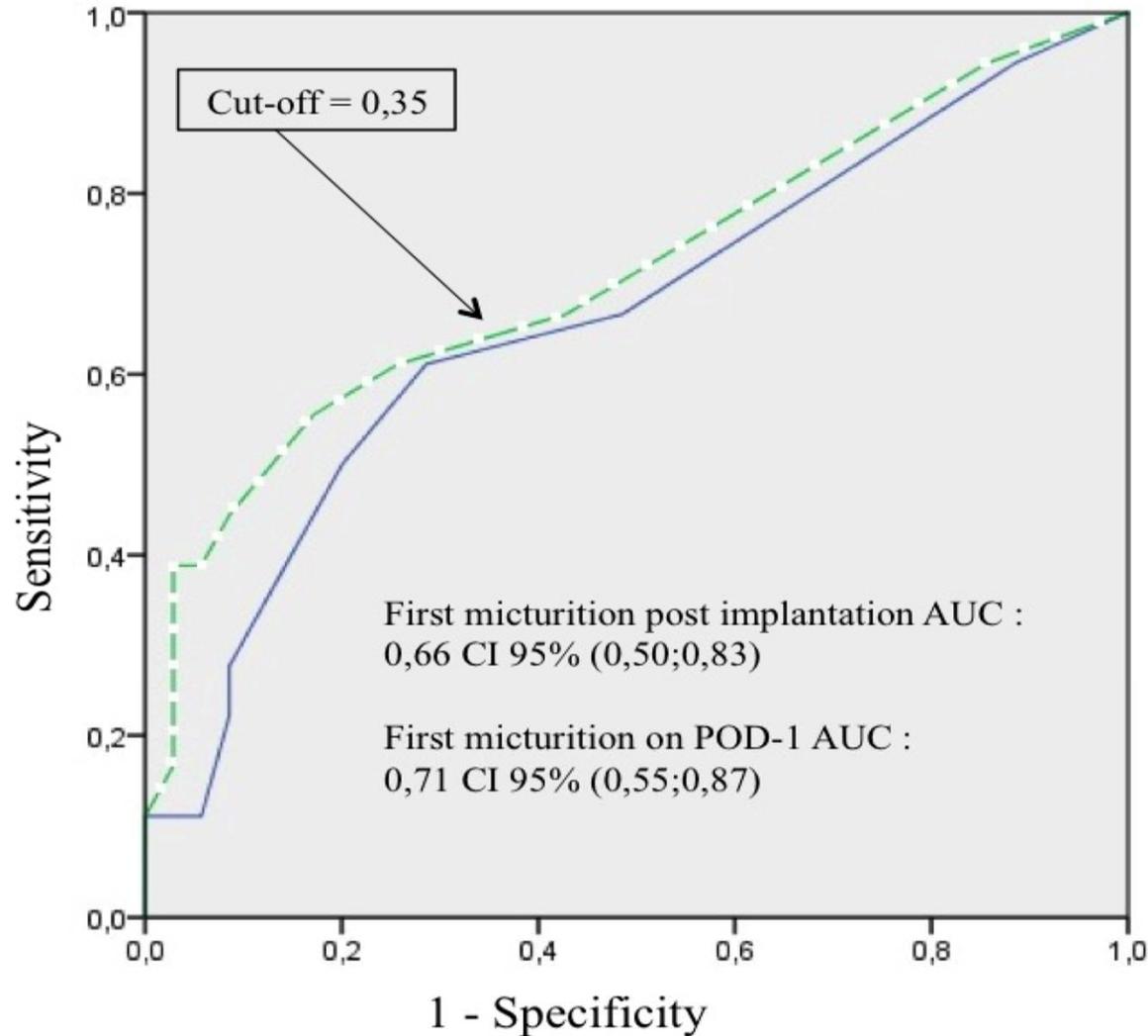




# Expérience bordelaise

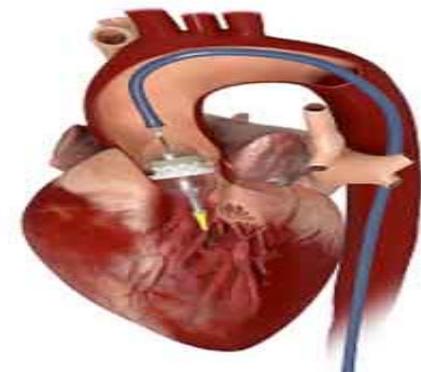


# Expérience bordelaise



## Differences du design:

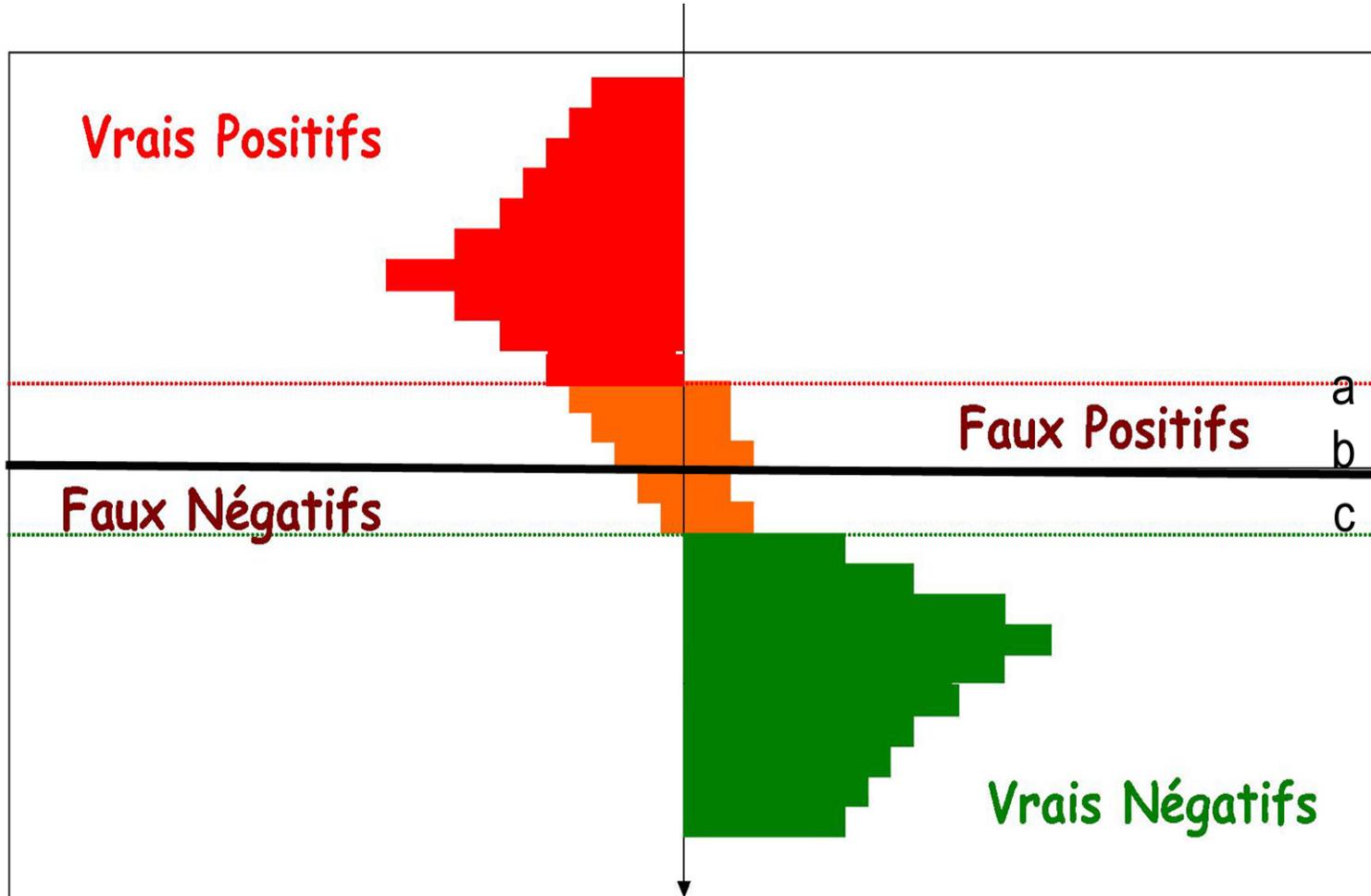
- Pas de regroupement  
(Ostermann: Critical Care 2016)
- Abord femoral
- Dilution  
(Hahn: Critical Care 2017)



# Plan de la présentation

- Contexte clinique (Prévalence RAC et TAVI)
- Intérêt du Nephrocheck pour le TAVI
- Résultats: littérature et notre expérience
- **Perspectives futures**

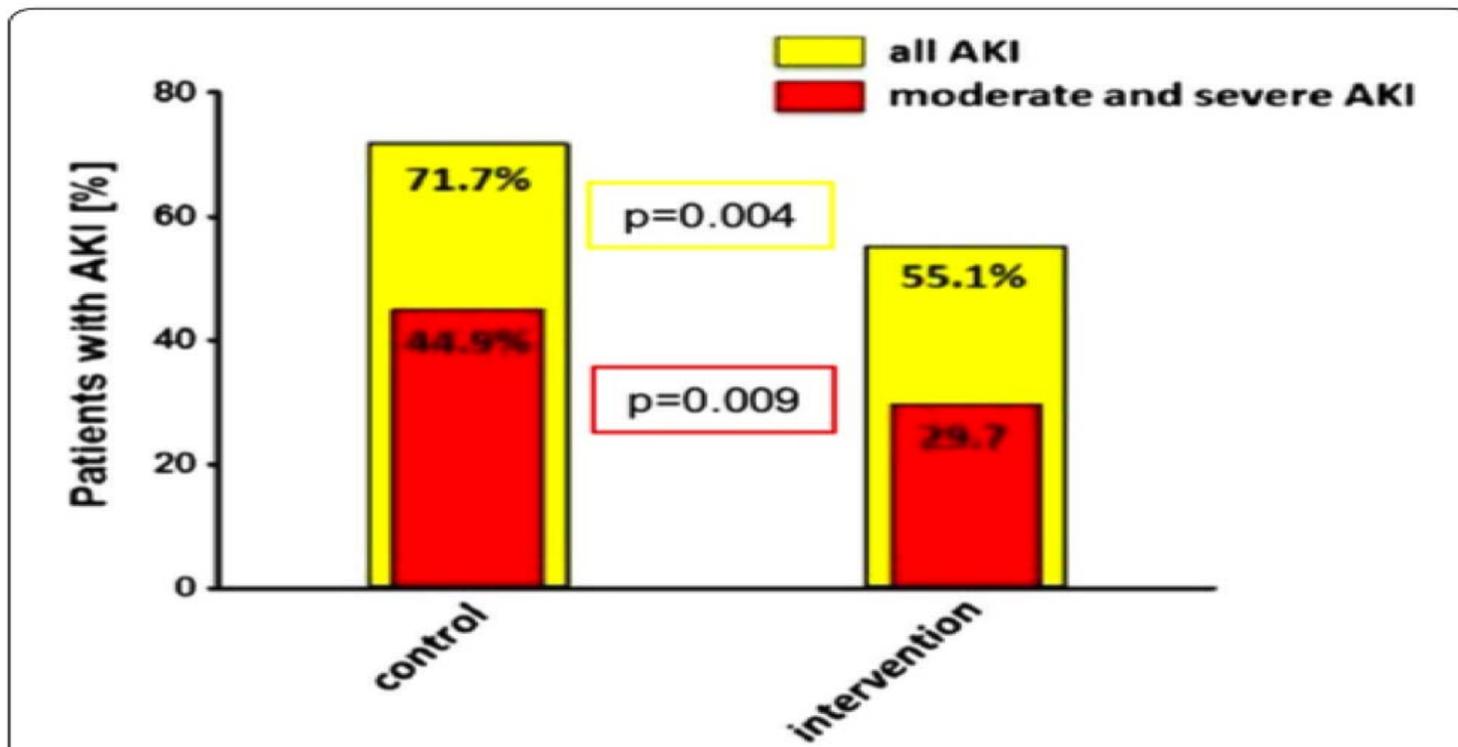
# Rappel rapide



# Perspectives futures

AKI Stage			
High Risk	Stage 1	Stage 2	Stage 3
Discontinue all nephrotoxic agents when possible			
Ensure volume status and perfusion pressure			
Consider functional hemodynamic monitoring			
Monitor serum creatinine and urine output			
Avoid hyperglycemia			
Consider alternative to radiocontrast procedures			
Non invasive diagnostic work up			
Consider invasive diagnostic work up			
		Check for changes in drug dosing	
		Consider renal replacement therapy	
		Consider icu admission	
			Avoid subclavian catheters if possible

# Perspectives futures



Merci de votre attention