

Détermination de la **protéine S100 bêta**
sérique dans la prise en charge du
traumatisme crânien: **focus pédiatrique**

Pr. Vincent Sapin

(vsapin@chu-clermontferrand.fr)

Biochimie et Biologie Moléculaire
Pôle Biologie Médicale et Anatomie-Pathologie
Centre de Biologie - CHU Clermont Ferrand



Rationnel

La protéine S100 β

Diagnostic : analytique et applications

S100 β et traumatisme crâniens

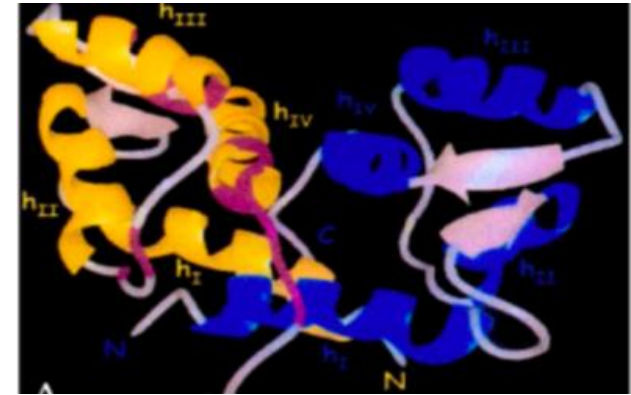
Synthèse chez l'adulte

Focus chez l'enfant

Conclusion

Protéine S100 β / Généralités

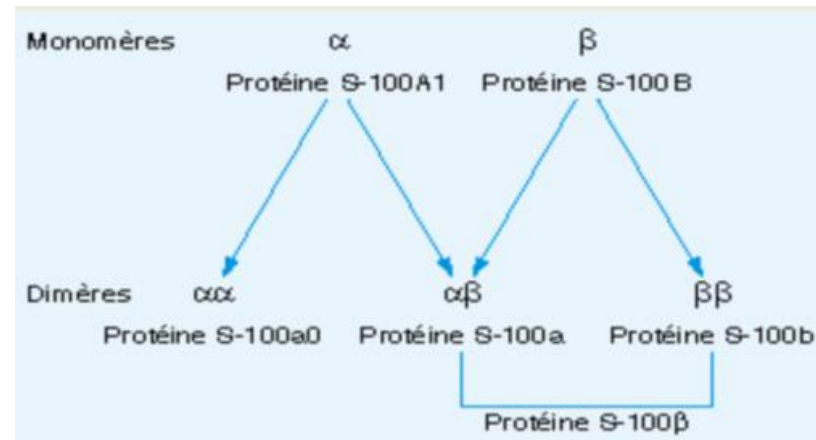
~ découverte sur extraits protéiques de cerveaux
(Moore 1965) / (chromosome 21)



~ 21 kDa / 186 AA (forme dimérique)

~ **100** : solubilité dans solution saturée 100% de sulfate d'ammonium

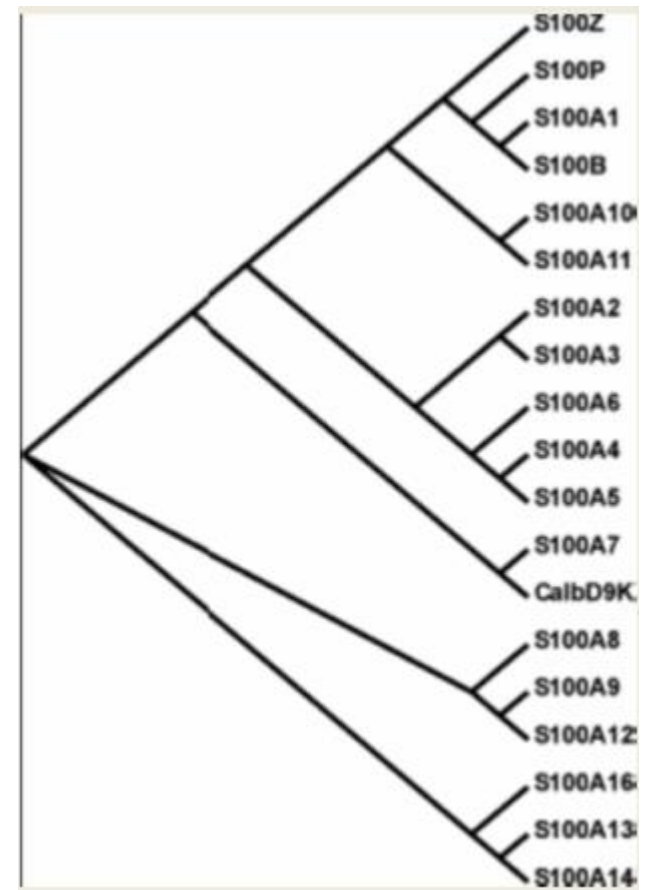
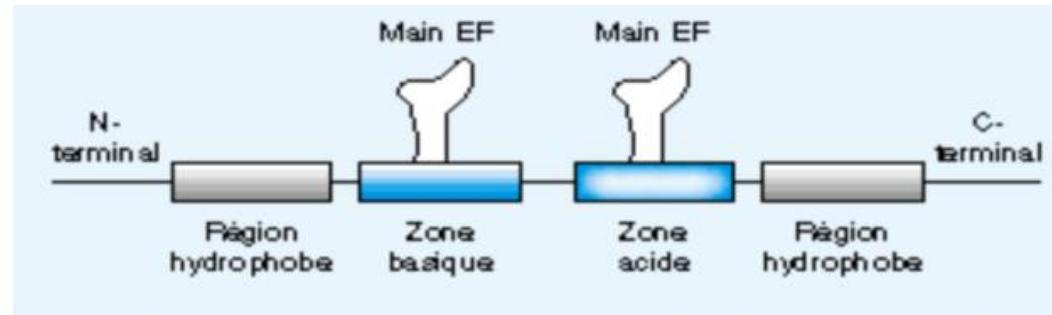
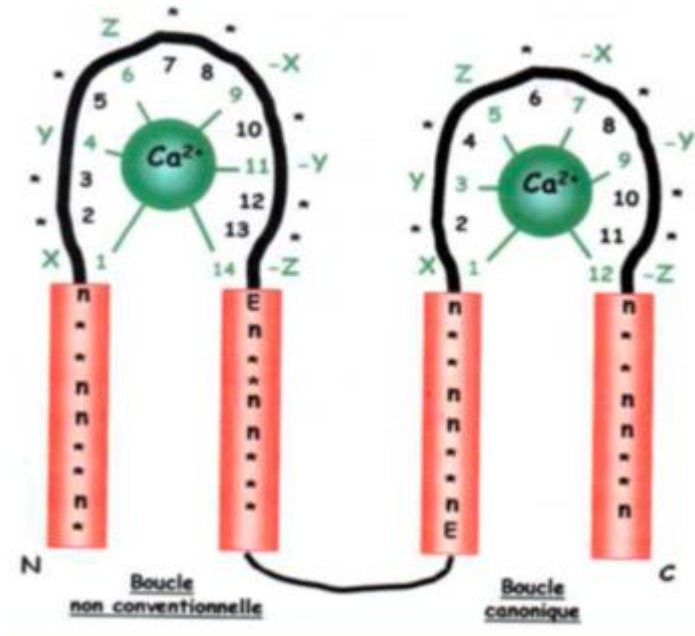
~ **béta**: 3 dimères



sous unité β : **90%** des chaînes S100 retrouvées dans **système nerveux**
dont 75% de S100b



substance blanche
substance grise
cervelet
gaine de Schwann



~ Calciprotéines à motif « main EF » :

600 membres dont

25 membres de la famille S100

Fonctions Biologiques :

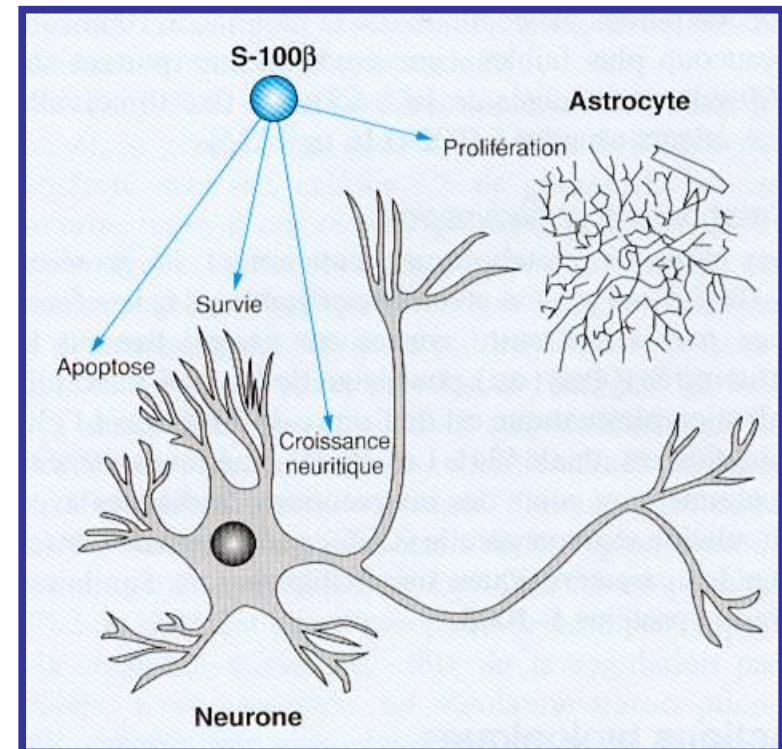
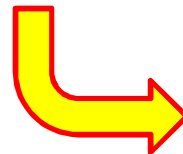
~ **intracellulaire** : fixation du calcium <-> interaction avec protéines comme:

- *p53 suppressor tumour*
- *microtubule - associated protein tau*
- *cytoskeletal protein tubulin*
- *glial fibrillary acidic protein*
- *actin capping protein CapZ*
- *giant phosphoprotein AHNAK...*

cycle,
différenciation,
ultrastructure,
motilité cellulaire

~ **extracellulaire: SNC**

fonction
des concentrations
des cellules cibles



Rationnel

La protéine S100 β

Diagnostic : analytique et applications

S100 β et traumatisme crâniens

Synthèse chez l'adulte

Focus chez l'enfant

Conclusion

Protéine S100 β / Analytique

~ **stabilité:** 24h à + 20° C (12h non centrifugé)
7 jours à + 4° C et plusieurs mois à - 20° C & - 80° C

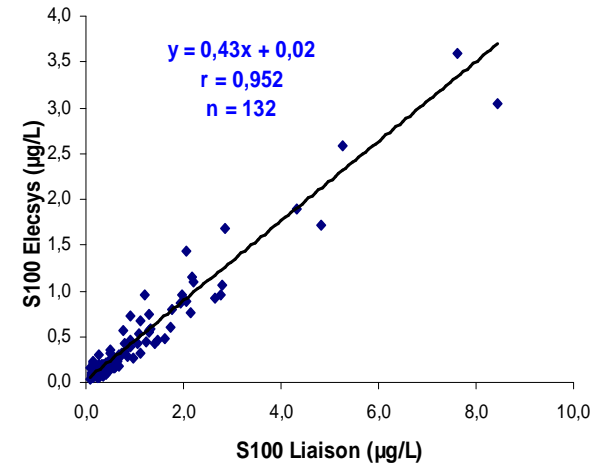
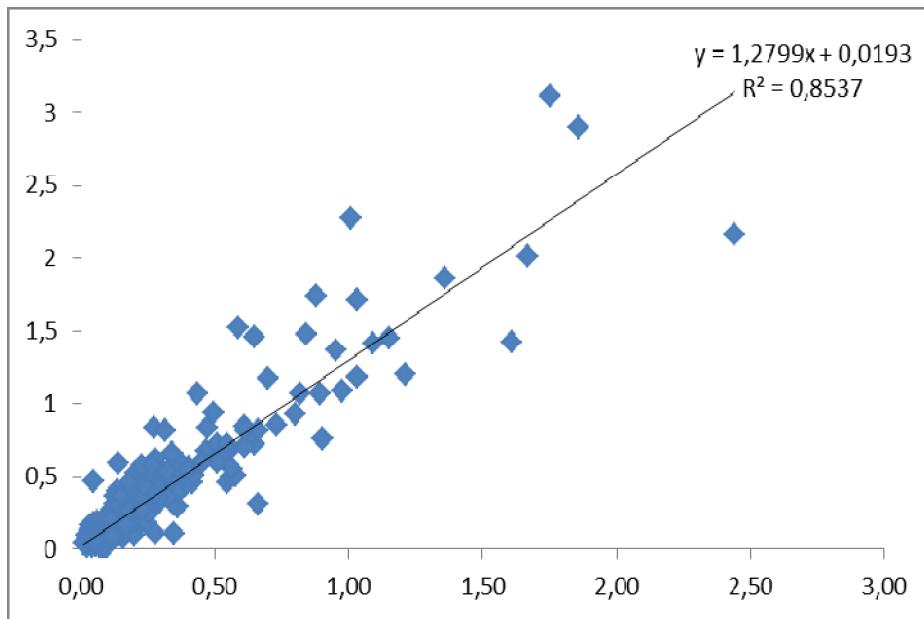
~ **méthodes de dosage:**

- support solide ELISA
- radio-immunologie (Nichols®)

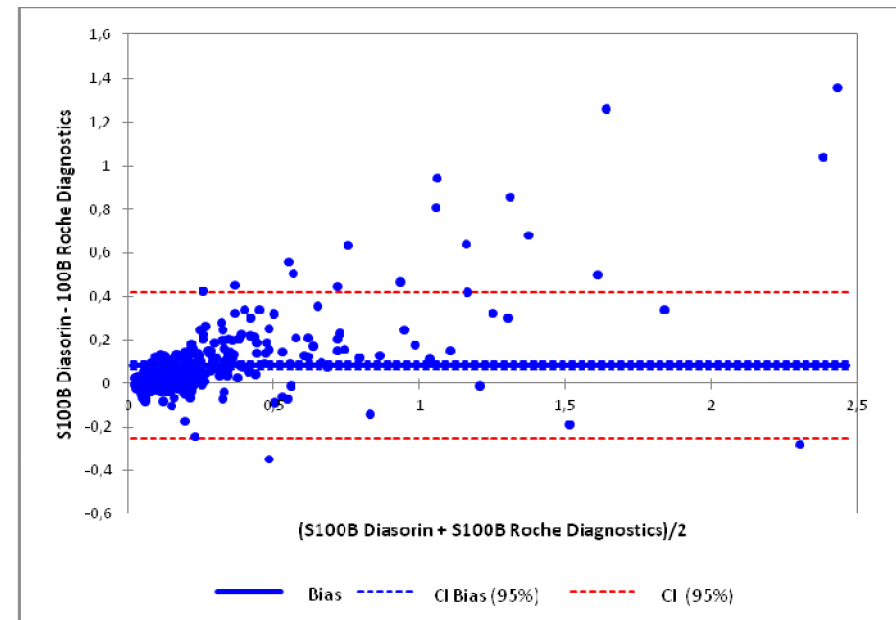
- immuno-chimilumiscence : **2 automates principaux** Liaison® (Diasorin)
Cobas® (Roche Diagnostics)

	Diasorin methodology	Roche diagnostics methodology
Analyzer	Liaison®	Cobas®
Reagents	Diasorin Liaison® S100 kit	Roche Elecsys® S100 kit
Detection limit ($\mu\text{g/L}$)	0.02	0.005
Limit of linearity ($\mu\text{g/L}$)	30.0	39.0
Intra-assay coefficient of Variation (%)	6.4	2.1
Inter-assay coefficient of Variation (%)	8.5	2.8
Normal cut-off ($\mu\text{g/L}$)	<0.15	<0.10

Corrélés mais non interchangeables



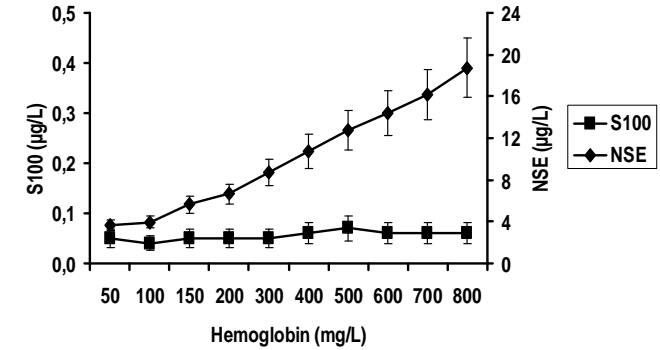
(Müller K. et al., CCLM 2006)



(Laribi S et al., soumis)

~ pas d'influence de l'hémolyse

(Beaudeau JL et al., Clin Chem 2000)



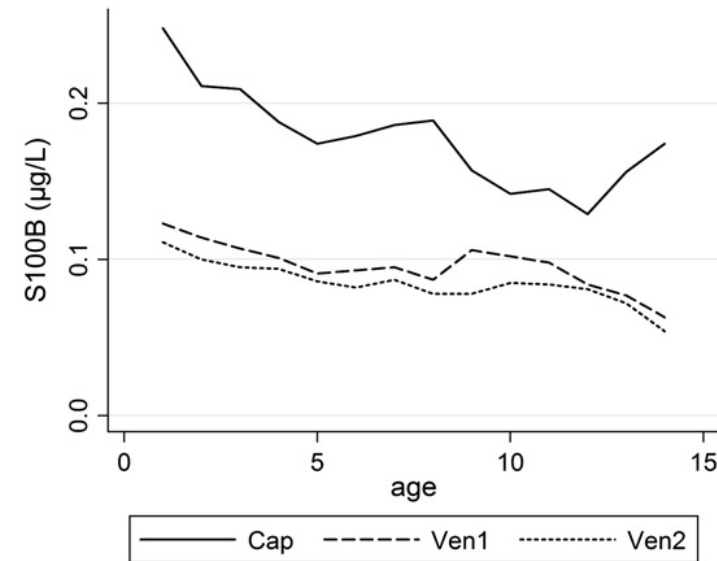
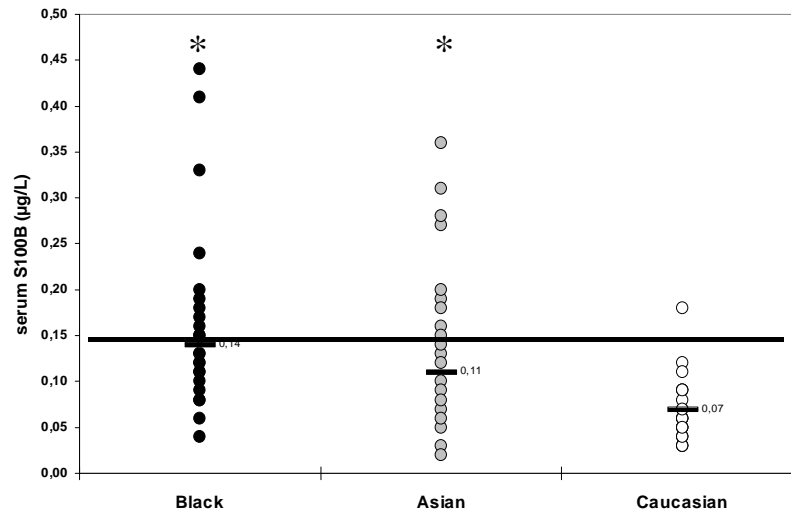
~ pas de différence selon sexe ou âge chez l'adulte

~ augmentée pour peau noire
(co-libération avec mélanine)

capillaire > veineux
veineux = artériel

(Astrand R et al., CCLM 2011)

(Ben Abdesselam C et coll., Clin Chem 2003)



~ pas d'influence de l'alcoolisation (Cacagnile O et al., Scand J Trauma Resusc Emerg Med 2012)

Protéine S100 β / Aspects biologiques

~ **Exprimée** : cerveau (astrocytes +++)
dès 12 SA, nouveau-né, enfant, adulte.

testicule +, tissu adipeux, vessie, colon
intestin, peau (mélanocytes) : 30 fois -

} **NON SPÉCIFIQUE**

~ **Temps $\frac{1}{2}$ vie** : 60 à 90 mn

FAIBLE REMANESCENTE SANGUINE

~ **Élimination rénale**: **URINES** (filtration), **LCR** (production), **SANG** (diffusion)

~ **Libération dans fluides biologiques** :

- **surexpression génique avec libération** :

par cellules cérébrales : **Trisomie 21, Alzheimer, SEP...**

par cellules tumorales: **Mélanome, Glioblastome...**

- **libération de S100 β intracellulaire
consécutif à une lyse cellulaire:**

**Traumatisme Cérébral
Hémorragie, Ischémie Cérébrale**

Protéine S100 β / Pathologie cérébrales

* Indications majeures:

- Traumatismes crâniens graves (+++ pronostic)
- **Traumatismes crâniens modérés (diagnostic / urgences)**

adulte : STIC national 2006

CHU Bordeaux

CHU Clermont-Ferrand- Marseille

enfant : CHU Clermont-Ferrand

- Hémorragies intracrâniennes (++) pronostic / annonce d'un spasme artériel)
CHU Pitié-Salpêtrière
- Souffrances cérébrales per et post-chirurgie (CEC)

* Indications décrites mais moins établies:

- Ischémie cérébrale (< TDM)
- Alzheimer (nombre de plaques séniles)
- Creutzfeld Jacob (pronostic)
- SEP (dans les 7 premiers jours de l'acutisation)

Rationnel

La protéine S100 β

Diagnostic : analytique et applications

S100 β et traumatisme crâniens

Synthèse chez l'adulte

Focus chez l'enfant

Conclusion

Classification des TC

➤ Selon des critères cliniques de **gravité** proposés par **Masters**

Masters 1 (GCS = 15)	Masters 2 (GCS entre 14 et 15)	Masters 3 (GCS < ou = 13)
<ul style="list-style-type: none">- Patient sans symptôme- Maux de tête- Sensation de vertiges- Hématome, blessure,- Contusion du cuir chevelu- Absence de signe de groupe 2 et 3	<ul style="list-style-type: none">- Histoire peu fiable des circonstances de l'accident,- Prise de substance pouvant interférer avec la conscience- Suspicion de fracture clinique- Lésion pénétrante- Modification de la conscience au moment de l'accident ou dans les suites immédiates ou amnésie après l'accident,- Crise d'épilepsie ou convulsions après l'accident,- Vomissements- Maux de tête progressivement croissants.	<ul style="list-style-type: none">- Altération du niveau de conscience (Glasgow < ou = à 13)- Diminution progressive de l'état de conscience- Signes neurologiques- Plaie pénétrante- Modification du relief osseux lors de la palpation- Poly traumatisme: minimum 2 lésions avec mise en Jeu du pronostic vital

(6ème conférence de consensus en réanimation et médecine d'urgence, 1990)

Contexte du TCL

~ 90% de l'ensemble des Traumatismes Crâniens:

- “ Une incidence élevée : 150 000 nouveaux cas / an en France
- “ 6-7% de complications aiguës (neurochirurgicales ou décès)
- “ 20-30% de syndromes post-commotionnels

~ Des complications aiguës rares mais dangereuses:

- “ Hémorragies (HSA,...)

~ Une entité complexe qui se définit par son devenir:

- “ 24% des TC Graves ont un GCS initial entre 13-15

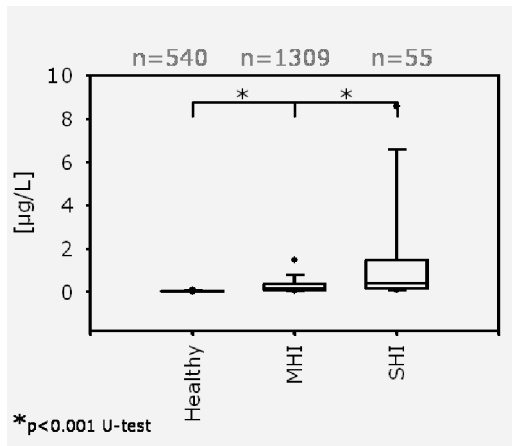
~ Difficulté diagnostic en médecine d'urgence:

- “ Absence de spécificité des symptômes neurologiques précoces (nausées, vomissement ...)
- “ Recours massif à l'imagerie TDM (90% inutiles) ou surveillance hospitalière

**SERUM S-100B CONCENTRATION PROVIDES ADDITIONAL INFORMATION
FOR THE INDICATION OF COMPUTED TOMOGRAPHY IN PATIENTS
AFTER MINOR HEAD INJURY**

A PROSPECTIVE MULTICENTER STUDY

Peter Biberthaler,^{*} Ulrich Linsenmeier,[†] Klaus-Juergen Pfeifer,[†] Michael Kroetz,[†]
Thomas Mussack,^{*} Karl-Georg Kanz,^{*} Eduard F.J. Hoecherl,[‡] Felix Jonas,[‡]
Ingo Marzi,[§] Phillip Leucht,[§] Marianne Jochum,^{||} and Wolf Mutschler^{*}

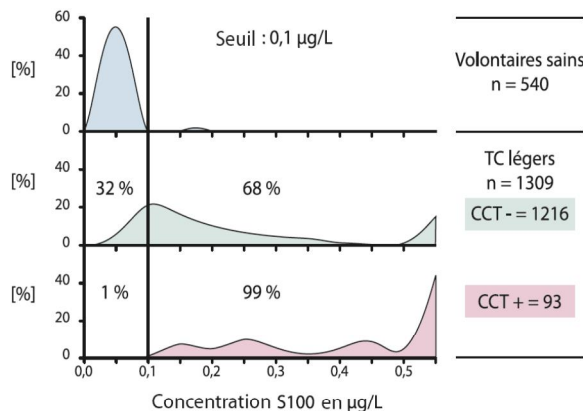


Seuil : 0,1 µg/L	Scanner cérébral	
	CCT -	CCT +
S100β -	321	1*
S100β +	895	92
	Spécificité 32 %	Sensibilité 99 %

* Échantillon à 0,098 µg/L

VPN 100% / VPP 11%

Réduction de 30% scanners



CONCLUSIONS

The results from our multicenter study undoubtedly show at a high level of statistical reliability that measurement of S-100B serum concentrations provides substantial information for the management of MHI patients and, in addition to conventional clinical decision rules, might allow the reduction of CCT scans by approximately 30% of cases. However, this study also shows that no single laboratory value alone can be taken as a basis for any clinical decision rule.

Can Low Serum Levels of S100B Predict Normal CT Findings After Minor Head Injury in Adults?: An Evidence-Based Review and Meta-Analysis

Johan Undén, MD, PhD; Bertil Romner, MD, PhD

Méta-analyse (2010) confirme cette 1^{ère} étude

	Lower 95% CI	Upper 95% CI
Sensitivity	97	99
Specificity	40	51
Positive likelihood ratio	1.6	1.9
Negative likelihood ratio	0.080	0.25
Theoretical computed tomography reduction	32%	

Abbreviation: CI, confidence interval.

TABLE 2 Table showing the 12 eligible studies with true positives (S100+, CT+), false positives (S100+, CT-), false negatives (S100-, CT+), true negatives (S100-, CT-) and brief information concerning false negatives

Study, year	S100+, CT+	S100+, CT-	S100-, CT+	S100-, CT-	Total	CT+ Patients with S100 Below Cutoff
Ingebrigtsen et al ³⁸	9	60	1	112	182	tSAH, S100B 7 h after injury, no treatment
Bazarian et al ⁴⁴	3	73	1	9	86	Skull fracture
Nygren de Boussard et al ⁴³	4	33	0	29	66	
Poli-de-Figueiredo et al ³⁹	6	35	0	9	50	
Muller et al, 2007	20	141	1	64	226	Small brain contusion, no brain injury or treatment
Ingebrigtsen et al ³⁷	3	11	0	36	50	
Biberthaler et al ²¹	92	855	1	361	1309	Skull fracture, no brain injury or treatment
Biberthaler et al ⁴¹	24	43	0	37	104	
Biberthaler et al ⁴²	15	22	0	15	52	
Mussack et al ⁴⁰	19	60	0	60	139	
Bouvier et al ⁴⁶	16	60	0	29	105	
Morochovic et al ⁴⁵	15	57	2	23	97	tSAH and SDH (83 y of age, GCS score 15, surgery after 17 d)
Total	226	1450	6	784	2466	

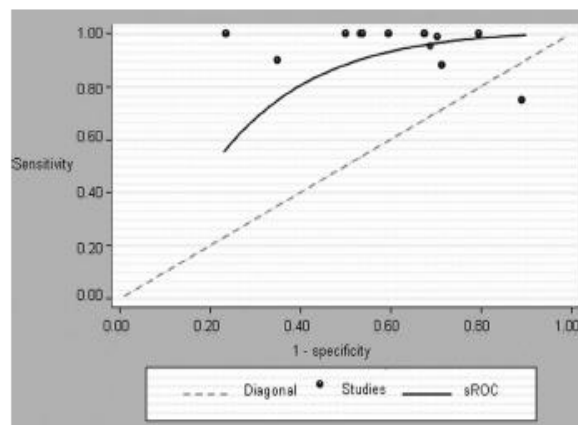
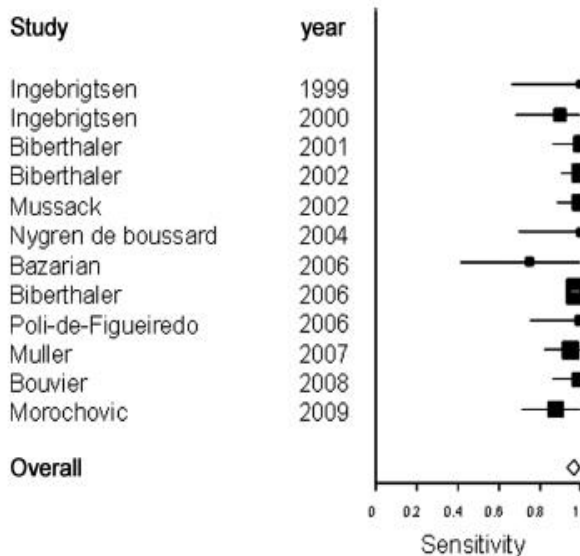


Figure 3. sROC (summary receiver operating characteristic) curve from all 12 studies showing the relationship of sensitivity vs 1-specificity.

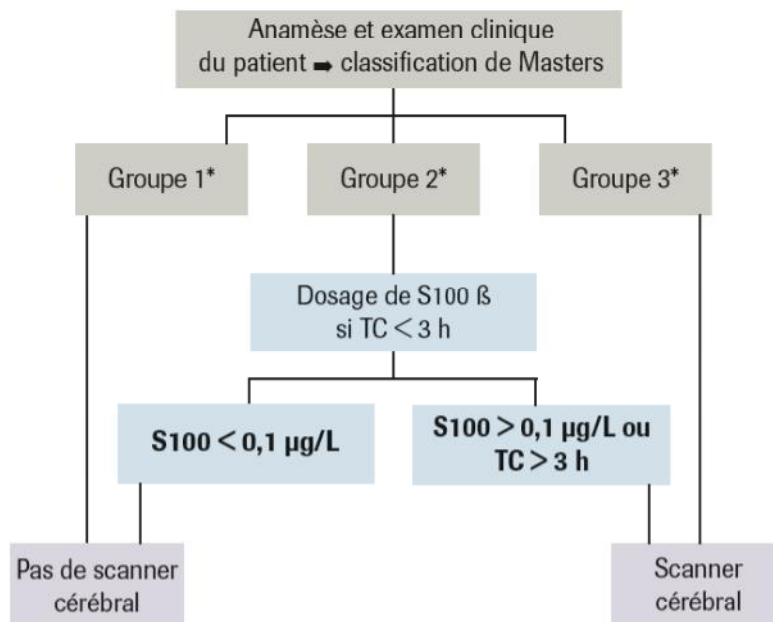
Intérêt du dosage sérique de la protéine S100B dans la prise en charge du patient après traumatisme crânien léger

D. Bouvier¹
 C. Oddoze²
 D. Ben Haim³
 F. Moustafa⁴
 A. Legrand⁵
 M. Alazia³
 E. Jehle⁴
 J. Schmidt⁴
 V. Sapin¹

¹ Biochimie médicale, CHU de Clermont-Ferrand <vincent.sapin@u-clermont1.fr>
² Biochimie médicale, Hôpital Sainte-Marguerite, Marseille

Arbre décisionnel pour la réalisation d'un scanner cérébral lors de la prise en charge du TC.

TCL : GCS 13 à 15 ou
 Masters groupe 2



D'après Bouvier D et Al Ann Biol Clin 2009 ; 67 (4) : 425-31

* Classification de Masters selon Masters SJ et al. N Engl J Med 1987 ; 316 : 84-91

Tableau 2. Moyennes des concentrations de S100B des patients avec TC mineur et des témoins.

Groupes	n	Concentration moyenne et écart type de S100B (µg/L)
Patients avec TC mineurs	105	
<i>Groupe total</i>		0,37 +/- 0,76
<i>Sous-groupes</i>		
TDM-	89	0,28 +/- 0,49
TDM+	16	0,88 +/- 1,52
Sujets témoins	41	0,05 +/- 0,02

TDM : tomодensitométrie – scanner cérébral.

Rationnel

La protéine S100 β

Diagnostic : analytique et applications

S100 β et traumatisme crâniens

Synthèse chez l'adulte

Focus chez l'enfant

Conclusion

Traumatismes Crâniens (TC) de l'enfant

- TC de l'enfant = motif de consultation **très fréquent**
TC : 5 à 8 % des passages aux urgences pédiatriques
- *Etiologie* : **accidents** domestiques et de la voie publique → + 80% des cas
- *Incidence* : TC + fréquents chez < 5 ans avec **incidence maximale avant âge d'un an**.
- Les TC peuvent être légers, modérés ou sévères.
- TC sévères à haut risque de **lésions intracrâniennes** (LIC)
- Prévalence de **lésions intracrâniennes** (LIC) dans population TC légers et modérés : **0 à 5%**

Classification des TC

- En fonction du **score de Glasgow adapté** chez enfant pour évaluer l'état de conscience

T A B L E A U II		
Échelle de Glasgow standard (> cinq ans)	Échelle de Glasgow (de 2 à 5 ans)	Échelle de Glasgow (de 0 à 2 ans)
Ouverture des yeux		
Spontanément 4	Spontanément 4	Spontanément 4
Aux stimuli verbaux 3	Aux stimuli verbaux 3	Lorsqu'il pleure 3
Aux stimuli douloureux 2	Aux stimuli douloureux 2	Aux stimuli douloureux 2
Aucune réponse 1	Aucune réponse 1	Aucune réponse 1
Réponse verbale		
Est orienté et parle 5	Mots appropriés, sourit, fixe et suit du regard 5	Agit normalement 5
Est désorienté et parle 4	Mots inappropriés, pleure, est consolable 4	Pleure 4
Paroles inappropriées 3	Hurle, est inconsolable 3	Hurlements inappropriés 3
Sons incompréhensibles 2	Gémît aux stimuli douloureux 2	Gémissements (<i>grunting</i>) 2
Aucune réponse 1	Aucune réponse 1	Aucune réponse 1
Réponse motrice		
Répond aux demandes 6	Répond aux demandes 6	Mouvements spontanés intentionnels 6
Localise la douleur 5	Localise la douleur 5	Se retire au toucher 5
Se retire à la douleur 4	Se retire à la douleur 4	Se retire à la douleur 4
Flexion à la douleur (décortication) 3	Flexion à la douleur (décortication) 3	Flexion anormale (décortication) 3
Extension à la douleur (décérébration) 2	Extension à la douleur (décérébration) 2	Extension anormale (décérébration) 2
Aucune réponse 1	Aucune réponse 1	Aucune réponse 1
Total (entre 3 et 15)	Total (entre 3 et 15)	Total (entre 3 et 15)

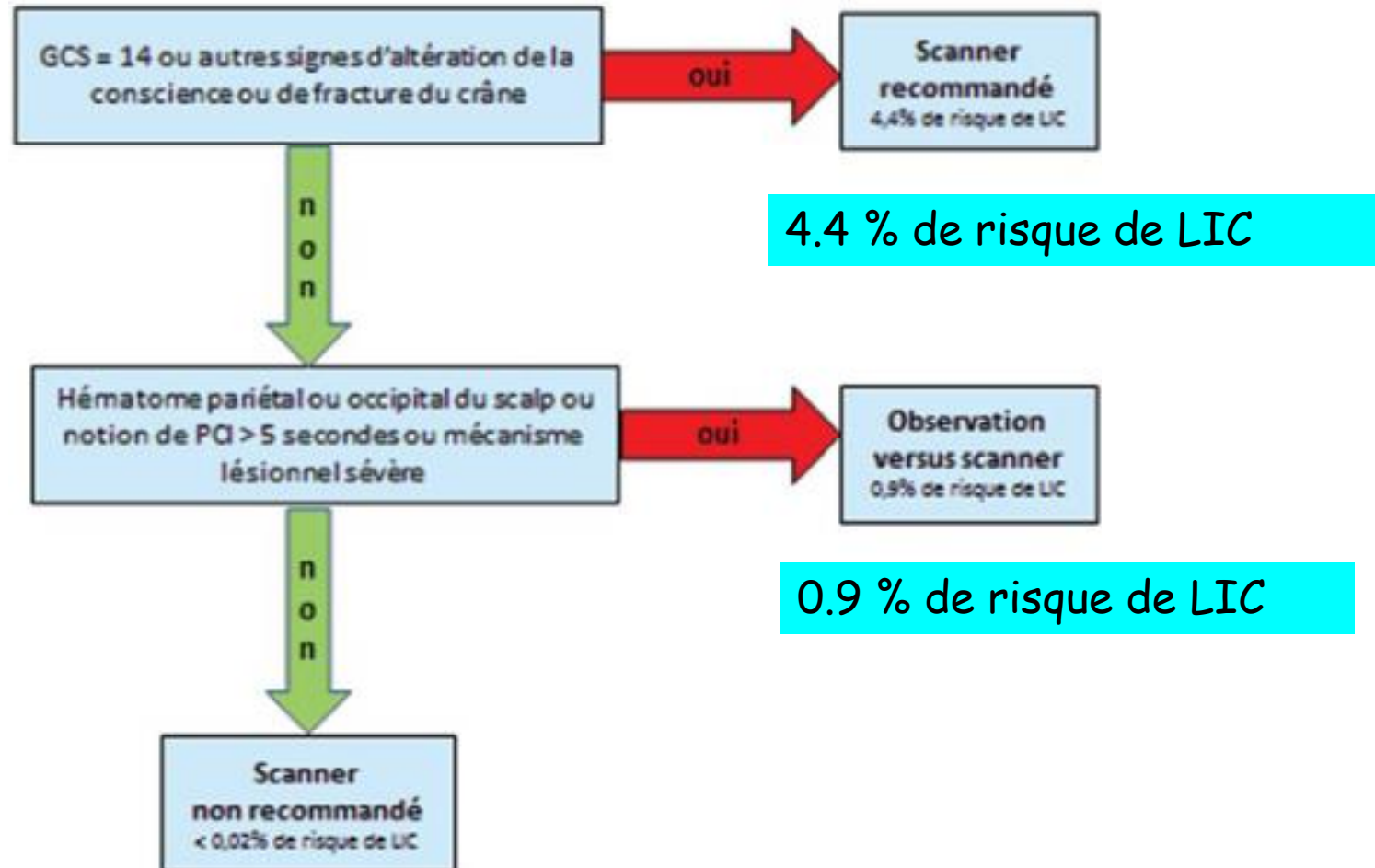
Recommandations SFMU

Evaluation clinique : 3 groupe de TC

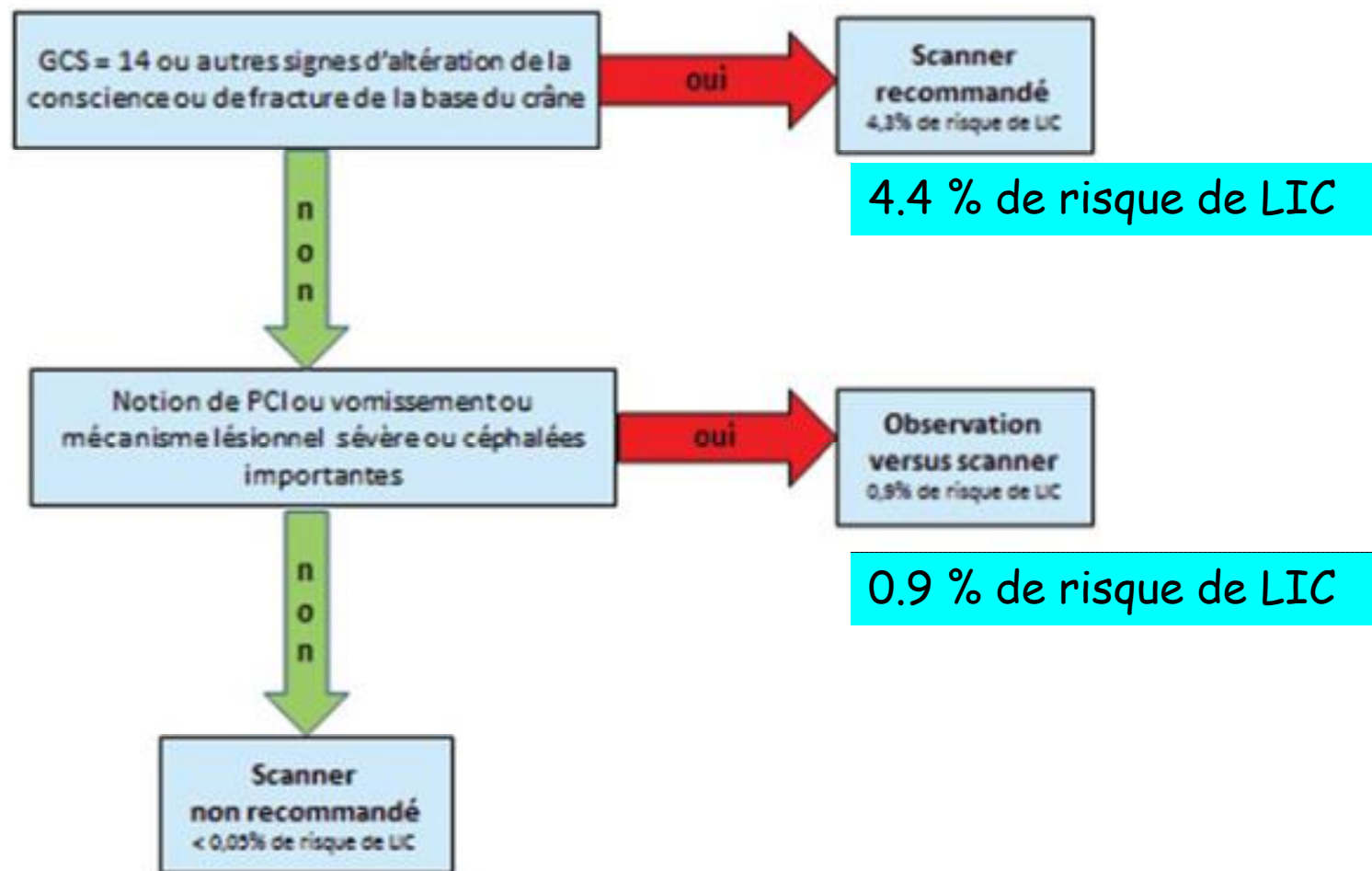
- TC sévère à très haut risque lésion intracrânienne (LIC)
- TC Léger (TCL) :
 - TC à risque modéré de LIC
 - TC à bas risque de LIC

SFMU. Traumatisme crânien léger (score de Glasgow de 13 à 15) : triage, évaluation, examens complémentaires et prise en charge précoce chez le nouveau-né, l'enfant et l'adulte.
Ann.Fr.Med. Urgence (2012) 2: 199-4

TCL algorithme enfant < 2 ans



TCL algorithme enfant > 2 ans



Problème du scanner :

- coût et disponibilité du scanner
- **sédation** (souvent nécessaire) sur situation clinique délicate
- **iatrogénicité** par l'irradiation chez l'enfant:

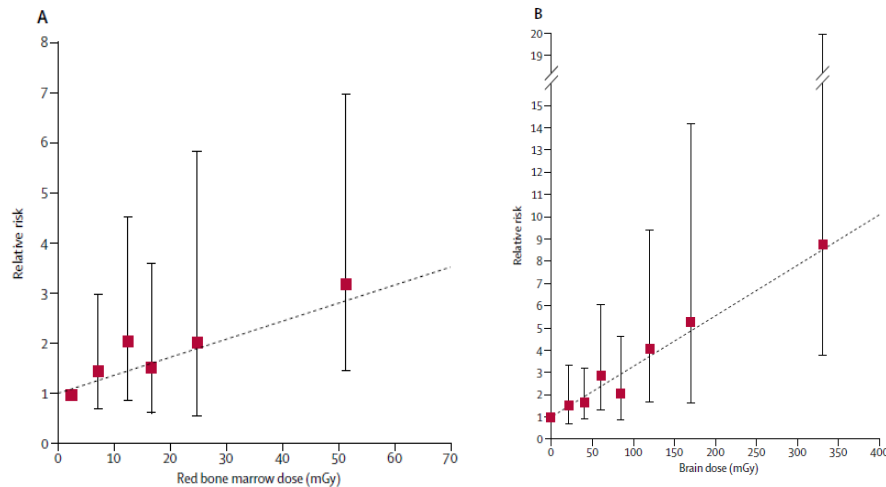


Figure: Relative risk of leukaemia and brain tumours in relation to estimated radiation doses to the red bone marrow and brain from CT scans (A) Leukaemia and (B) brain tumours. Dotted line is the fitted linear dose-response model (excess relative risk per mGy). Bars show 95% CIs.

* **lien entre exposition aux radiations du scanner** (dose efficace de 0,03 à 69.2 mV par scanner) et risque de cancer:

- dose cumulée 50 mGy : **x3** risque leucémie
- dose cumulée 60 mGy : **x 3** risque tumeur cérébrale

(Pearce MS et al., Lancet 2013)

- * Cohorte de 11 millions d'enfants australiens, 680 000 avec scanner (59% cérébral)
- risque de cancer augmenté de **24%**
- risque tumeur cérébrale : **x 2,44**

(Mathews JD et al., BMJ 2013)

* Population de 4 millions enfants : **4870** cancers dus au scanner

(Miglioretti DL et al., JAMA Ped. 2013)

Problématique

- Intérêt **S100 β** prouvé dans **TC légers ou modérés** de l' **adulte**
- Utilisation d' un tel marqueur chez enfant ?
 - **diminuer nombre de scanners inutiles**
 - **diminuer hospitalisation et temps de surveillance aux urgences**
- 1^{ère} étude autrichienne (2009) :

en faveur d'un intérêt chez l'enfant

âges précoces on testés

Neuroprotein s-100B – a useful parameter in paediatric patients with mild traumatic brain injury?

C Castellani (christoph.castellani@meduni-graz.at)¹, P Bimbashi¹, E Ruttenstock¹, P Sacherer¹, T Stojakovic², A-M Weinberg¹

¹Department of Pediatric Surgery, Medical University Graz, Graz, Austria
²Department of Medical and Chemical Diagnostics, Medical University Graz, Graz, Austria

Sensibilité: 100 % (92 - 100 % CI 95)
Spécificité: 42 % (38 - 43 % CI 95)
VPN: 100 % (90 -100 % CI95)
VPP: 46 % (42 - 46 % CI 95)

Table 1 S-100B levels in patients older than 3 years (n = 329).

	All subjects	Outliers excluded ^a
n	329	322
S-100B, µg/L		
Mean	0.10	0.09
SD	0.07	0.03
95th percentile	0.16	0.15

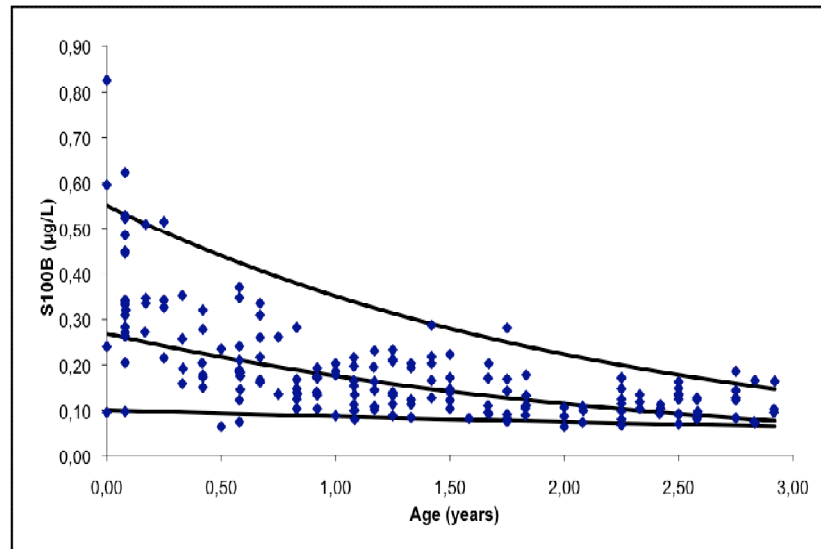
^aSubjects with S-100B > 0.25 µg/L excluded.

(Castellani C et al., Acta Ped 2009)

Objectifs

- Etablir des **normes biologiques** pour la **protéine S100 β** chez l'enfant:
 - Focaliser sur la tranche d'âge 0-3 ans.
- Evaluer **l'intérêt du dosage de la S100 β** dans la prise en charge du **TC chez l'enfant**:
 - Différence de moyenne de concentration de S100 β entre des enfants avec TC sévère et TC mineur à modéré ?
 - Evaluer l'intérêt médico-économique du dosage de la S100 β .

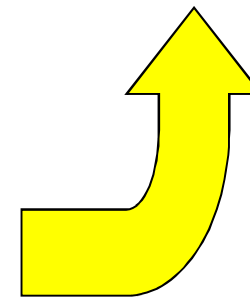
Etablissement valeurs de référence



Tranche d'âge	n	95 ^{ème} percentile (µg/L)
0 – 3 mois	24	0,62
3 – 9 mois	34	0,35
9 – 24 mois	81	0,23
> 24 mois	97	0,18

- ❑ Pas de **différence** significative entre **garçons et filles**
- ❑ Concentration sérique moyenne de S100 β = **0,17 µg/L**
- ❑ < 2 ans : taux de S100 β diminue avec l'âge
- ❑ > 2 ans : taux moyen de S100 β = 0,11 µg/L

⇒ tranches d'âge pour établir le taux moyen de S100 β



- ❑ **Concentrations** sériques de S100 β **inversement corrélées** au **périmètre crânien théorique** ($r = -0.96$; $p < 0.001$).

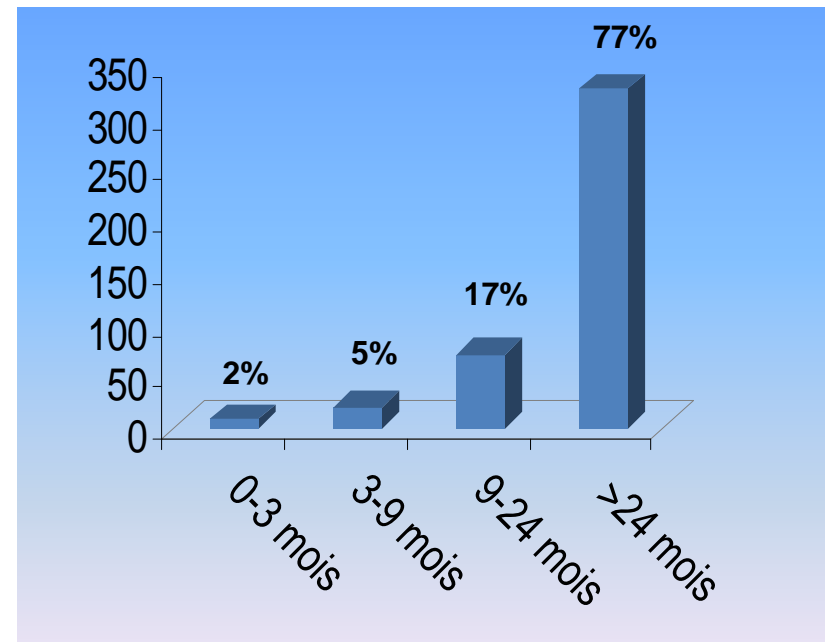
Déroulement du protocole

Pour chaque patient :

- Classement selon **gravité du TC** : Masters 1, 2 ou 3
- **Prélèvement sanguin** pour doser la protéine S100 β
- **Scanner cérébral** : *TDM + ou TDM -*
- Suivi **évolution clinique** :
 - ✓ vomissements (> 3)
 - ✓ paralysie faciale
 - ✓ trouble de la motricité
 - ✓ trouble de l'équilibre
 - ✓ absence du réflexe photo-moteur
 - ✓ convulsions
 - ✓ céphalées d'intensité croissante
 - ✓ changement de comportement
- **Rappel à 48h** du TC pour patients rentrés à domicile
- **Consultation des dossiers médicaux** pour patients hospitalisés

Caractéristiques de la population

- 456 patients inclus → **446 dosages réalisés**
(délai > 3h, quantité insuffisante de sérum)
- Délai moyen de prélèvement : **2h17**
- Ratio Garçon/Fille : **1.68**
- Moyenne d'âge : **6.2 ans**



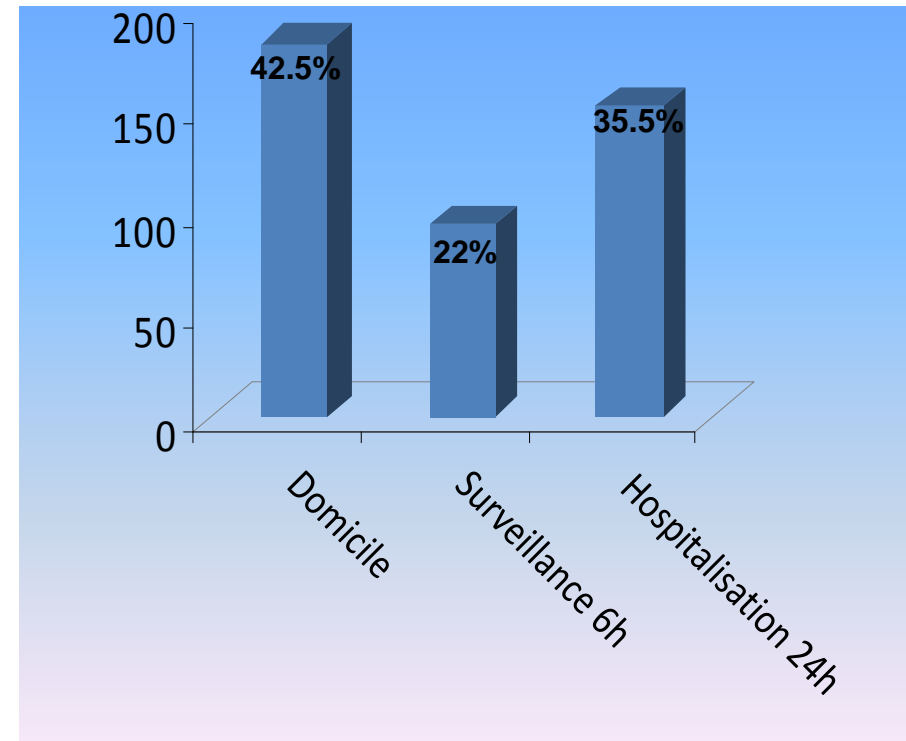
- Répartition des TC selon Masters :

- ✓ Masters 1 : 183

- ✓ Masters 2 : 241

- ✓ Masters 3 : 22

- Prise en charge et devenir du patient :

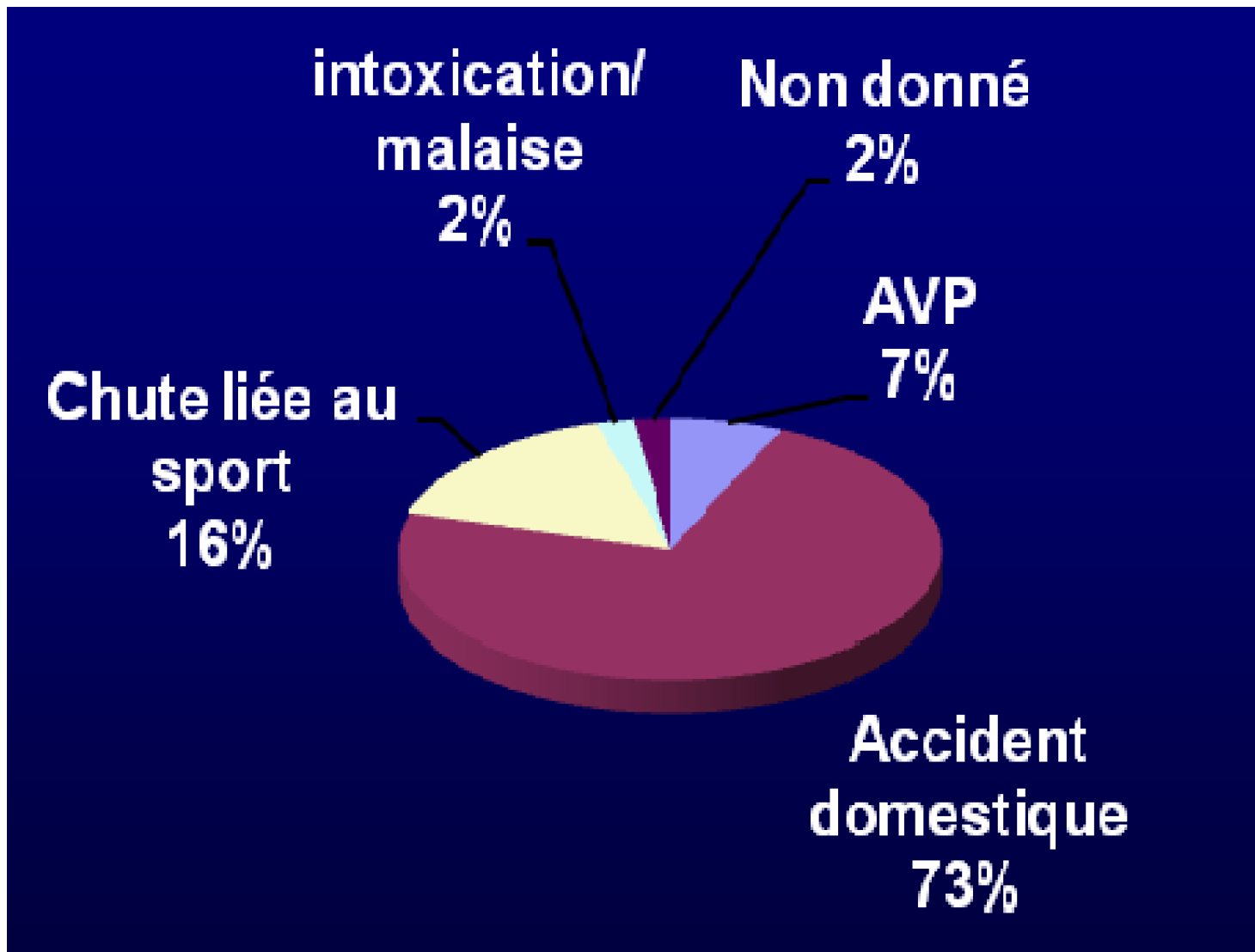


- **87 scanners** cérébraux réalisés :

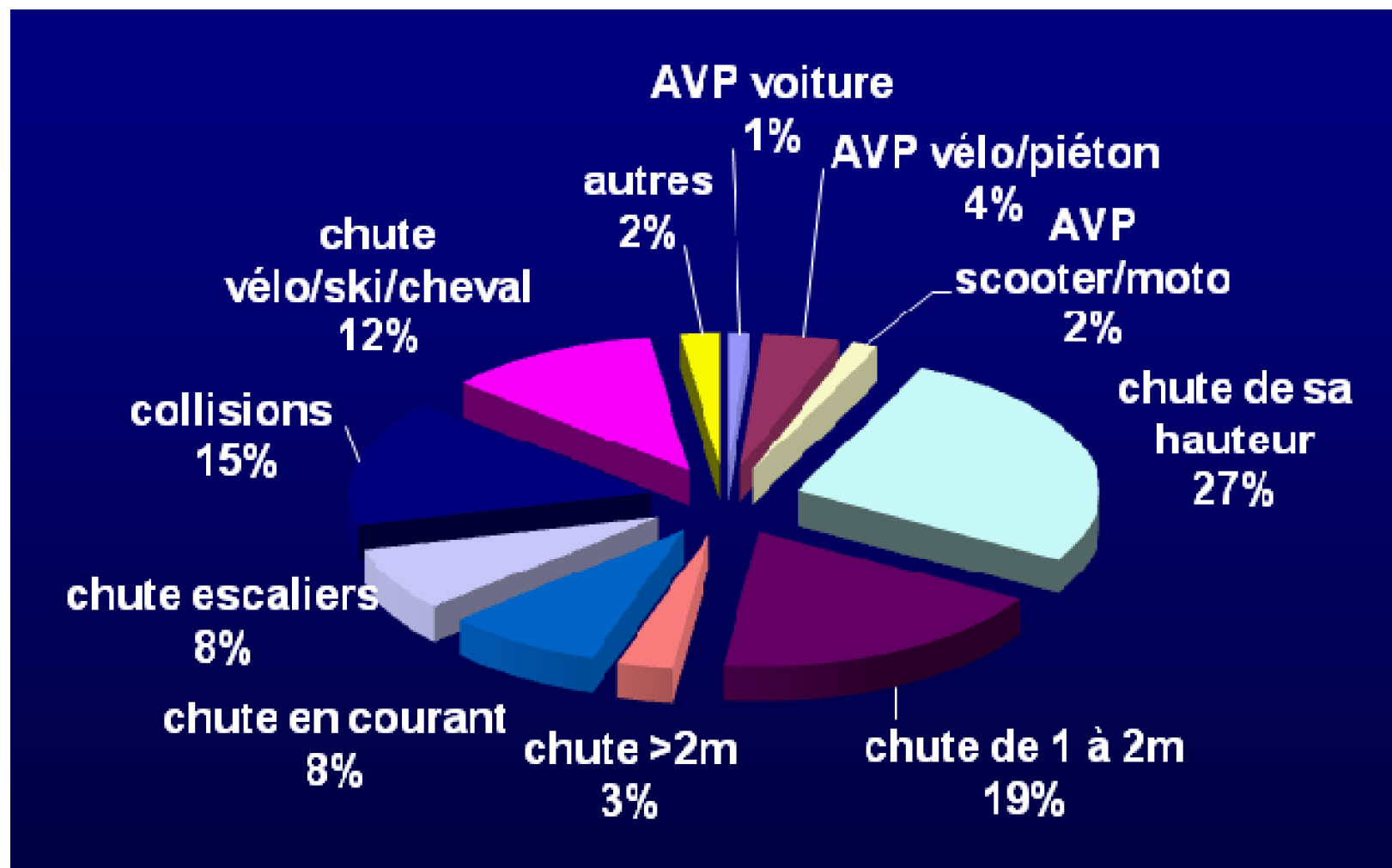
- ✓ 65 Masters 2 (27% du groupe)

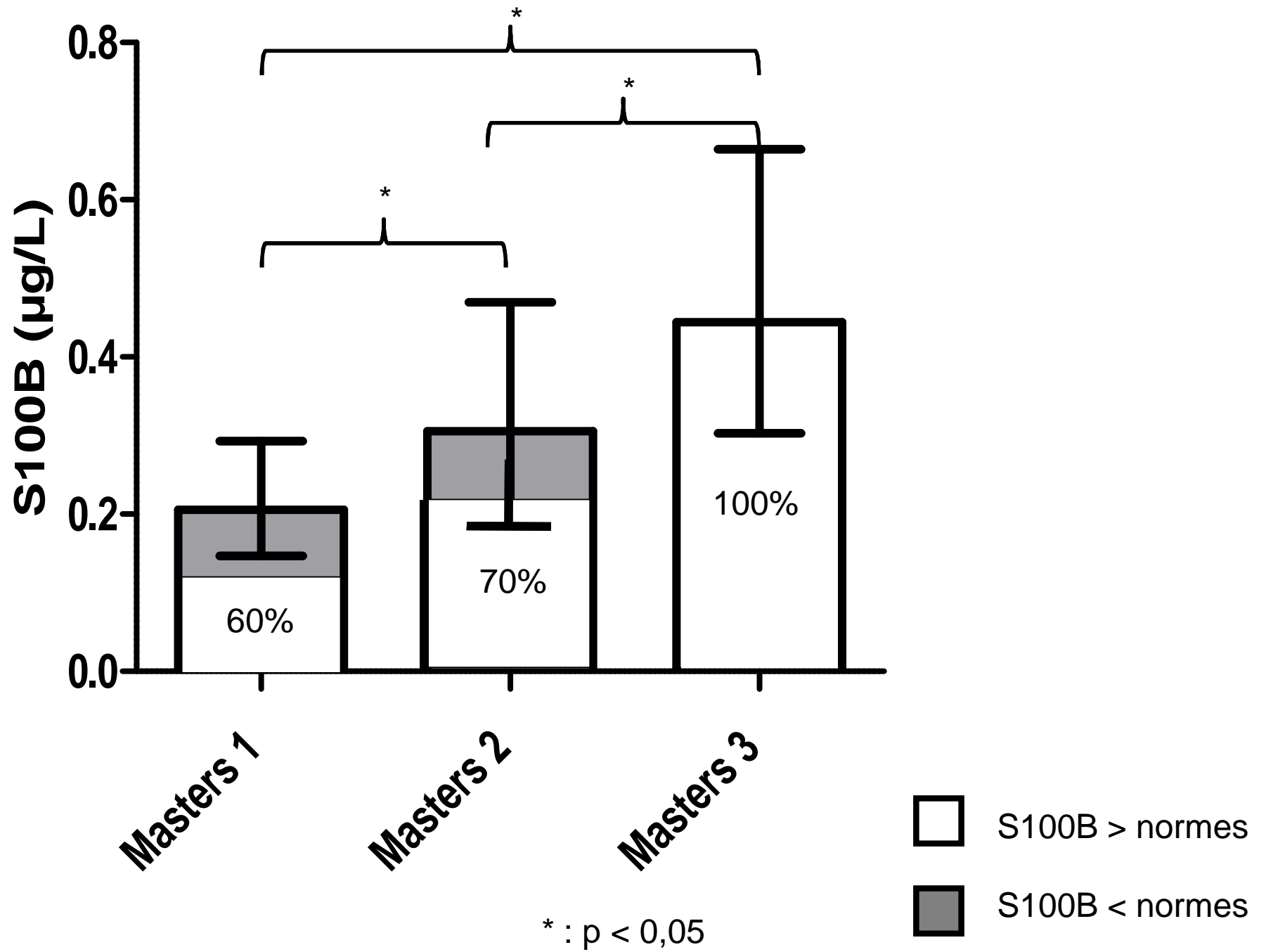
- ✓ 22 Masters 3 (100% du groupe)

Etiologies des TC



Etiologies des TC





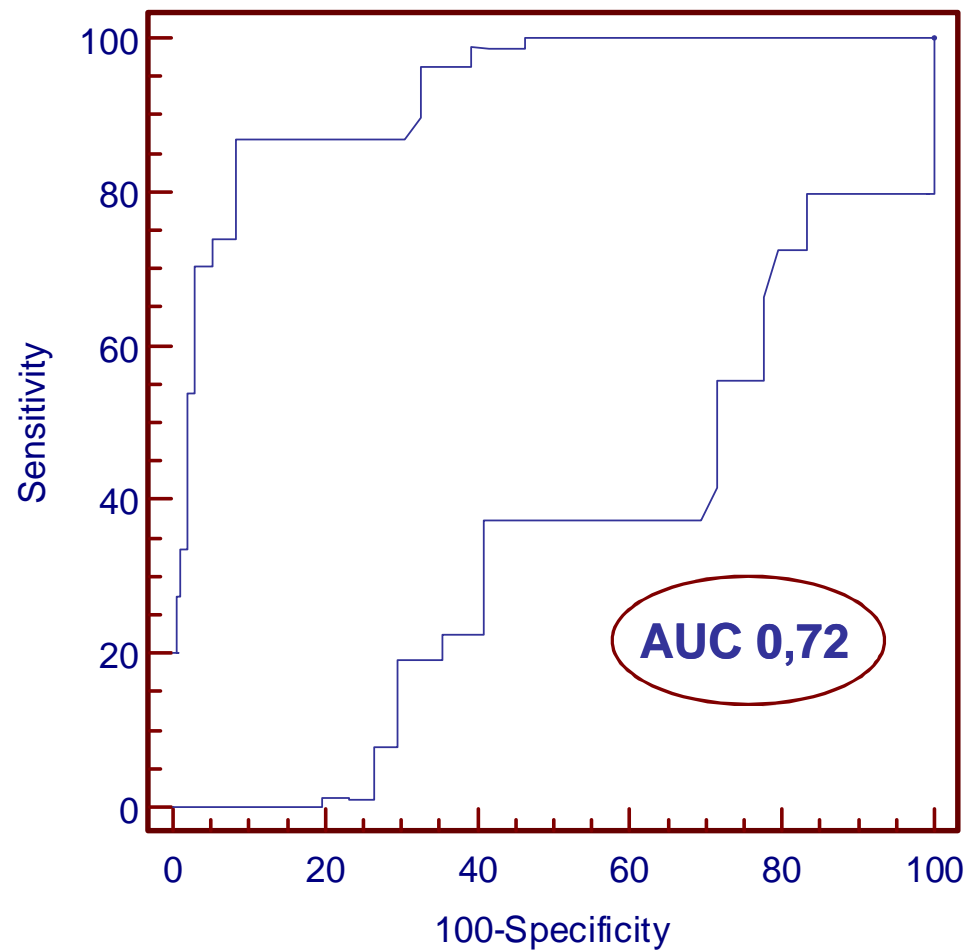
21% Hématomes extraduraux

18% contusions hémorragiques

18% fractures isolées

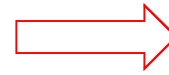
S100	Patients TDM+	Patients TDM-	
+	23	28	Valeur prédictive positive 45%
-	0	14	Valeur prédictive négative 100%
Total	23	42	
	Sensibilité 100%	Spécificité 33%	

Moyenne de concentration groupe **TDM+** (**0,68 μ g/L**) significativement différente groupe **TDM -** (**0,36 μ g/L**) ($p < 0,005$).



Valeur seuil avec meilleure spécificité et sensibilité à 100% : **0,18 $\mu\text{g/L}$**

problèmes de vision

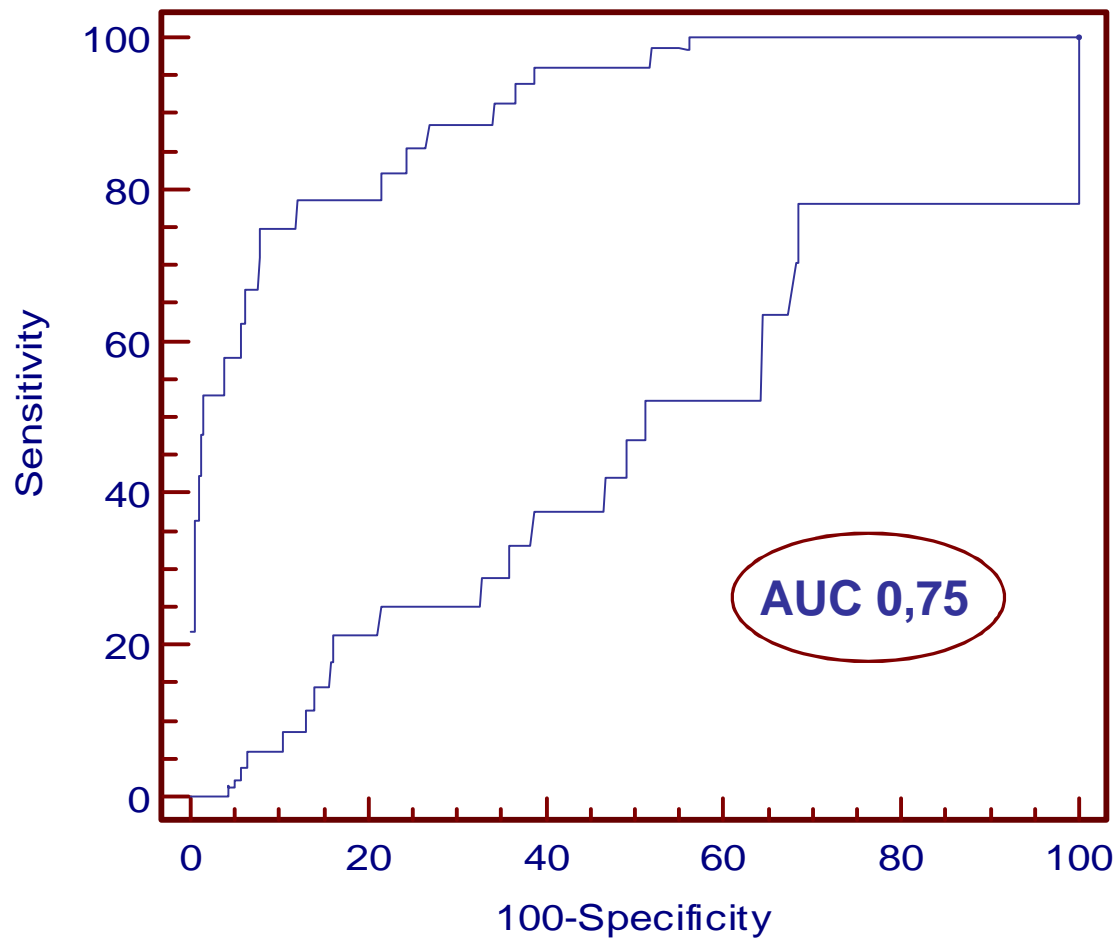


Cécité monophthalme

céphalées
résiduelles

troubles de l'équilibre et
désorientation spatio-temporelle

S100	Patients Clinique +	Patients Clinique -	
+	21	258	Valeur prédictive positive 8%
-	0	145	Valeur prédictive négative 100%
Total	21	403	
	Sensibilité 100%	Spécificité 36%	



Valeur seuil avec meilleure spécificité
et sensibilité à 100% : **0,19 $\mu\text{g/L}$**

	Patients rentrés à domicile	Patients surveillés 6h	Patients hospitalisés	Total de patients
S100 -	64	31	50	145
S100 +	118	63	102	283
Total	182	94	152	428

⇒ Diminution théorique de 33% des hospitalisations

⇒ Économie théorique de 85 359 € sans effet délétère pour la prise en charge du patient

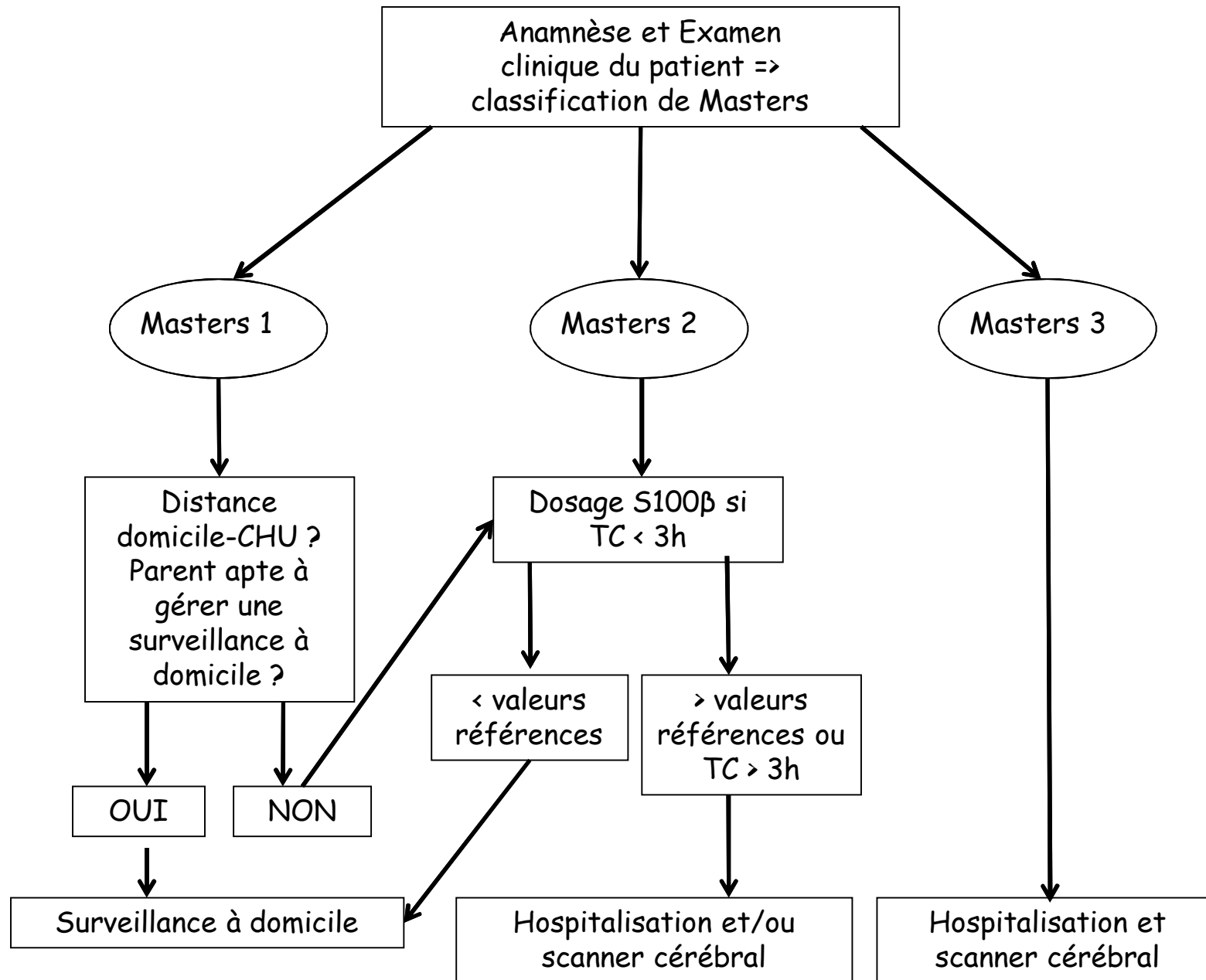
- Dosage = BHN 120 soit 32 € (x 246 hospitalisés) = 7872 €
- Hospitalisation 1 jour = 1151 € (x 81 patients avec un taux de S100β normal) = 93231 €
- Différence : 93231 - 7872 : **85 359 €**

Intérêt dosage S100 β si réalisé dans les 3 heures suivant le TC avec valeur décisionnelle à **0,18 $\mu\text{g/L}$** :

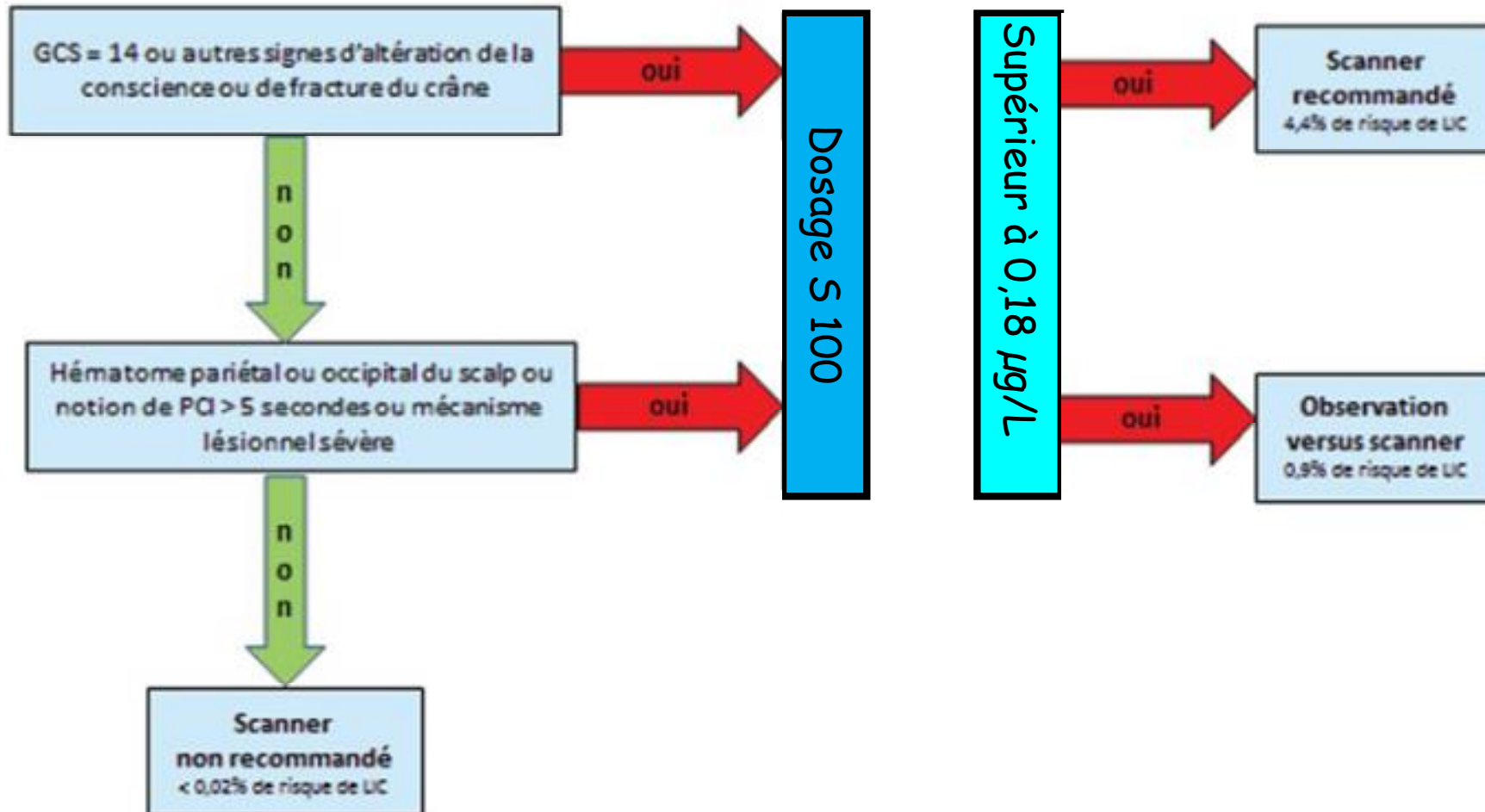
- **Pas de faux négatifs avec sensibilité et VPN à 100%**
 - Si S100 β < valeur seuil, pas de lésion intracrânienne
- **Réduction théorique 33% nombre de scanners cérébraux**
 - Diminution de l'exposition inutile aux irradiations
- **Réduction théorique 33% des hospitalisations pour surveillance**
 - baisse importante des dépenses de santé sans impact pour le malade

Serum S100B Determination in the Management of
Pediatric Mild Traumatic Brain Injury

Damien Bouvier,¹ Mathilde Fournier,¹ Jean-Benoît Dauphin,² Flore Amat,² Sylvie Ughetto,³
André Labbé,² and Vincent Sapin^{1*}



Inclusion de la S100 β dans l'algorithme décisionnel



Perspectives : étude interventionnelle multicentrique

Ville	Clinicien	Biologiste
Clermont-Ferrand	Pr. Labbé	Dr. Bouvier
Lyon	Dr. Gillet	Dr. Cartier
Marseille	Pr. Jouve	Dr. Oddoze
Metz	Dr. Schneider	Dr. Capolaghi
Nantes	Pr. Gras Le Guen	Pr. Denis
Nice	Dr. Haas	Dr. Lenoir
Paris	Dr. Meyer	Pr. Beaudeau
Périgueux	Dr. Dauphin	Dr. Martin
Toulouse	Dr. Claudet	Pr. Perret

Rationnel

La protéine S100 β

Diagnostic : analytique et applications

S100 β et traumatisme crâniens

Synthèse chez l'adulte

Focus chez l'enfant

Conclusion

Intérêts / Limites de la protéine S100 β dans la prise en charge des traumatismes crâniens ?

INTERETS

1/ Bonne sensibilité / VPN



2/ Diminution TDM /
Hospitalisation

LIMITES

1/ Limite de 3h

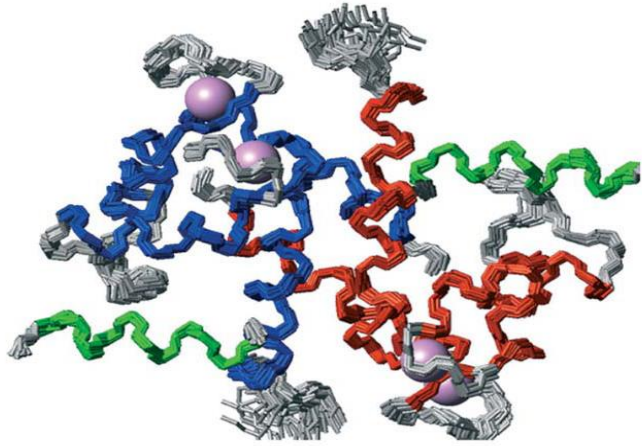
2/ Non spécifique !!



3/ Risque de dérives ...



Nécessité dialogue
clinico-biologique



Merci de votre attention

Remerciements:

- ~ Biochimie Médicale (CHU Clermont-Fd) : Damien Bouvier / Mathilde Fournier
- ~ André Labbé, Jean-Benoît Dauphin, et tout le service des Urgences Pédiatriques (CHU Clermont-Ferrand)
- ~ Sylvie Ughetto (DIM), les ARC...

