

Hémodynamique (3)

Haemodynamics (3)

© SRLF et Springer-Verlag France 2011

SP288

Conséquences sur le ventricule droit de la ventilation par oscillations à hautes fréquences lors du syndrome de détresse respiratoire aiguë

C. Guervilly¹, J.M. Forel¹, S. Hraiech¹, A. Roch¹, M. Castanier¹, O. Brissy¹, D. Demory², J. Allardet-Servent³, K. Barrau⁴, L. Papazian¹

¹Service de réanimation médicale, détresses respiratoires–infections sévères, CHU de Marseille, hôpital Nord, Marseille, France

²Service de réanimation polyvalente, CHI Font-Pré, Toulon, France

³Service de réanimation polyvalente, hôpital Ambroise-Paré, Marseille, France

⁴Unité d'aide méthodologique à la recherche clinique, faculté de médecine Timone, Marseille, France

Introduction : La ventilation par oscillations à hautes fréquences (VOHF) est une méthode alternative de ventilation proposée dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) avec hypoxémie réfractaire en ventilation conventionnelle protectrice [1]. Le niveau optimal de pression moyenne (mPaw) à appliquer lors de la VOHF reste inconnu à ce jour [2]. La conséquence attendue de l'augmentation de la mPaw est une augmentation de la postcharge du ventricule droit et potentiellement un retentissement sur le débit cardiaque. La survenue d'un cœur pulmonaire aigu (CPA) aggrave le pronostic des patients en SDRA. Le but de ce travail était d'évaluer par échographie transœsophagienne (ETO) l'apparition d'une défaillance ventriculaire droite au cours de la VOHF avec trois niveaux de mPaw.

Patients et méthodes : Il s'agit d'une étude prospective interventionnelle randomisée. Tous les patients présentant un $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ inférieur à 150 mmHg sous PEEP supérieur à 8 cmH_2O et ne présentant pas de contre-indication à l'ETO étaient éligibles. Les patients bénéficiaient après randomisation de l'ordre, de trois périodes de VOHF à trois niveaux de mPaw (+5), (+10) et (+15 cmH_2O) par rapport à la pression moyenne mesurée en ventilation volumétrique contrôlée (VVC). Tous les patients étaient monitorés par cathétérisme cardiaque droit et une étude par ETO était réalisée avant et après chaque période de VOHF. Le critère de jugement principal était l'augmentation de plus de 40 % du rapport des surfaces télédiastoliques du ventricule droit (STDVD) et télédiastoliques du ventricule gauche (STDVG) mesuré par ETO axe et/ou l'apparition d'un mouvement paradoxal du septum ventriculaire lors de la VOHF pour les niveaux de mPaw +10 et +15 par rapport à la pression moyenne en VVC.

Résultats : Seize patients ont été inclus sur une période de 20 mois. Quatorze d'entre eux avaient un SDRA par atteinte pulmonaire directe. Le rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ moyen était de 127 ± 46 mmHg pour une PEEP de $12,8 \pm 3,3$ cmH_2O et une pression moyenne de $18,1 \pm 3,5$ cmH_2O . Treize patients recevaient de la noradrénaline (posologies allant de 0,5 à 3 mg/h) et deux patients recevaient de l'adrénaline pour maintenir une PAM supérieure à 70 mmHg. Nous avons observé une augmentation significative de la PAM et de la PAPO entre les périodes en VVC et les périodes de VOHF avec le niveau de réglage de mPaw le plus

élevé (+15) et une baisse significative de l'IC pendant la période (+15) par rapport à la période (+5) et à la VVC. Concernant le critère de jugement principal, les plus hauts niveaux de pression en VOHF (+10) et (+15) étaient associés à une dégradation de la fonction ventriculaire droite comme en témoignent l'augmentation significative du rapport STDVD/STDVG (0,63 [0,44–0,87] en VVC vs 0,90 [0,71–1,63] en VOHF (+15) $p < 0,05$) et par la présence d'un mouvement paradoxal du septum chez 69 % (11/16) des patients à (+15). Cette défaillance ventriculaire droite était transitoire et on observait un retour à l'état basal lors du basculement en VVC.

Conclusion : Au cours du SDRA, la survenue ou l'aggravation d'une dysfonction ventriculaire droite en VOHF est fréquente en particulier pour des hauts niveaux de mPaw. L'évaluation par ETO lors de l'initiation ou lors de la survenue d'une dégradation hémodynamique en VOHF paraît le mieux adaptée pour diagnostiquer ce type de complication et régler au mieux la mPaw pour un compromis entre l'oxygénation et l'hémodynamique.

Références

1. Diaz JV, Brower R, Calfee CS, Matthay MA (2010) Therapeutic strategies for severe acute lung injury. *Crit Care Med* 38(8):1644–50
2. Comparison of two methods of high frequency oscillatory ventilation in individuals with acute respiratory distress syndrome. *Clinical Trial* NCT00399581

SP289

Valeur pronostique du gradient de PCO_2 veinoartériel pour les soins intensifs postopératoires

O. Pires¹, E. Robin², M. Costecalde³, B. Vallet⁴

¹Soins intensifs postopératoires, service d'anesthésie-réanimation, Lille, France

²Service d'anesthésie-réanimation, CHRU de Lille, hôpital cardiologique, Lille, France

³Service d'anesthésie-réanimation, CHRU de Toulouse, Toulouse, France

⁴Service de réanimation chirurgicale, CHRU de Lille, hôpital Claude-Huriez, Lille, France

Introduction : Les complications postopératoires sont fréquentes chez les patients à haut risque chirurgical, et les marqueurs pronostiques peuvent représenter une aide pour leur prise en charge. Le gradient de PCO_2 , qui reflète l'état de perfusion tissulaire, semble être un candidat intéressant. L'objectif de cette étude était d'évaluer la valeur pronostique du gradient de PCO_2 , au sein d'une population de patients hospitalisés dans un service de soins intensifs postopératoires.

Matériels et méthodes : Nous avons mené une étude prospective observationnelle, de mai 2008 à mai 2009, dans un service de soins intensifs postopératoires. Les patients à haut risque chirurgical

hospitalisés après une chirurgie majeure ont été inclus. Le gradient de PCO_2 , ainsi que d'autres données biologiques et hémodynamiques ont été recueillies à l'entrée, à la sixième et à la 12^e heure. Nous avons comparé les patients ayant fait des complications à ceux dont les suites opératoires ont été simples. Dans un deuxième temps, nous avons comparé les patients ayant une valeur initiale de gradient de PCO_2 supérieure à 6 mmHg à ceux pour lesquels elle était inférieure à 6 mmHg, pour les critères suivants : survenue d'une complication, durée de séjour, transfert en réanimation et décès dans les 28 jours.

Résultats : Cent quinze patients ont été inclus, 78 patients (68 %) ont présenté au moins une complication. Les patients avec complication avaient des valeurs moyennes sur les 12 premières heures significativement plus élevées de gradient de PCO_2 ($8,1 \pm 3,2$ contre $5,5 \pm 2,8$ mmHg ; $p < 0,001$) et de lactate ($1,89 \pm 1,52$ contre $1,25 \pm 0,7$ mM ; $p < 0,001$), et moins élevées de SvcO_2 ($76,5 \pm 6,4$ contre $78,5 \pm 5,8$ % ; $p = 0,001$). Après analyse multivariée, une valeur initiale de gradient de PCO_2 et de lactate élevée était associée de façon indépendante avec l'apparition de complications (respectivement : $p < 0,001$; $p = 0,018$). La valeur seuil optimale de gradient de PCO_2 pour prédire l'apparition de complications était de 5,95 mmHg (sensibilité : 88,5 %, spécificité : 73 %). Les patients ayant une valeur initiale de gradient PCO_2 supérieure à 6 mmHg avaient, de façon significative, des durées moyennes d'hospitalisation plus longues ($29,5 \pm 21,9$ contre $20,4 \pm 13,2$ jours ; $p = 0,007$), des durées moyennes de séjour sans ventilation mécanique plus courtes ($4,1 \pm 3,4$ contre $5,6 \pm 3,8$ jours ; $p = 0,047$) et des transferts en réanimation plus fréquents (38 contre 8 % ; $p < 0,001$). Les neuf patients (8 %) décédés avant le 28^e jour postopératoire avaient une valeur initiale de gradient PCO_2 supérieure à 6 mmHg ($p = 0,056$).

Conclusion : La valeur initiale de gradient PCO_2 semble avoir une bonne valeur pronostique chez les patients à haut risque chirurgical admis aux soins intensifs postopératoires. Elle pourrait représenter une aide dans la prise en charge de ces patients, notamment lorsque la SvcO_2 est supérieure à 70 %.

SP290

Complications et décès après assistance ventriculaire gauche définitive : résultats préliminaires d'un centre français

P. Bizouarn¹, M. Michel², M. Treilhaud¹, J.C. Roussel³, J.P. Gueffet², D. Duveau³, J.N. Trochu²

¹Service d'anesthésie-réanimation, CHU de Nantes, hôpital Guillaume-et-René-Laënnec, Nantes, France

²Service de cardiologie, CHU de Nantes, hôpital Guillaume-et-René-Laënnec, Nantes, France

³Service de chirurgie cardiaque, CHU de Nantes, hôpital Guillaume-et-René-Laënnec, Nantes, France

Introduction : Si les dispositifs d'assistance ventriculaire gauche (DAVG) définitifs permettent d'améliorer la survie et la qualité de vie des patients en insuffisance cardiaque terminale (ICT) et contre-indiqués à la greffe [1], les complications demeurent fréquentes et graves. Elles nécessitent un retour à l'hôpital et peuvent poser le problème d'un arrêt de machine conduisant rapidement au décès. Le but de ce travail était de rapporter les premiers résultats d'un centre de chirurgie cardiaque de l'implantation d'un DAVG définitif chez des patients en ICT contre-indiqués pour une greffe en raison de leur âge ou de leurs comorbidités, en insistant sur les conditions des décès.

Patients et méthodes : Tous les patients ayant bénéficié depuis le début du programme d'un DAVG définitif ont été suivis. Ont été recueillis : âge, causes de l'ICT, type d'assistance, durée de séjour en

réanimation postopératoire, possibilité de retour à domicile, complications à distance, recul et condition des décès.

Résultats : Onze hommes, d'âge médian 67 ans (60 à 74 ans) ont été implantés d'un DAVG définitif (cinq VentrAssistTM, quatre HeartMate[®] II, un HeartWareTM, un Jarvik 2000[®]) pour cardiopathie dilatée ($n = 7$) ou ischémique ($n = 5$). La durée de séjour médiane en réanimation a été de 16 jours (7 à 110 jours). Dix patients sont sortis de réanimation et sept ont regagné leur domicile. Au cours du suivi, quatre patients ont présenté des troubles psychiques (dont un syndrome dépressif majeur), cinq ont présenté des troubles du rythme, deux patients un AVC, un patient une dysfonction de machine (nécessitant une deuxième implantation), deux patients un sepsis (dont une infection du VentrAssistTM), un patient une péricardite constrictive précoce opérée. Cinq patients sont décédés de 1,5 à 31 mois après l'implantation (médiane quatre mois), dont deux patients ayant regagné leur domicile. Un patient est décédé en réanimation postopératoire dans un tableau d'insuffisance ventriculaire droite et de défaillance multiviscérale, un autre en réanimation d'un CHG voisin (transfert pour rapprochement) sans cause ; deux patients sont décédés en unité d'hospitalisation (un par dysfonction de VentrAssistTM et AVC ; un après débranchement du Jarvik 2000[®]), un patient est décédé en réanimation après arrêt cardiaque à domicile réanimé par le Samu (débranchement accidentel ?). Dans tous les cas, une procédure de LAT avait été prise avant le débranchement de la machine conduisant au décès rapide. Parmi les cinq patients actuellement vivants à domicile, trois sont en classe NYHA I (recul médian de 25 mois ; extrêmes : 6 à 46 mois).

Discussion : Les complications après pose de DAVG définitif étaient nombreuses et la mortalité élevée dans ce petit effectif de patients implantés dans un centre.

Conclusion : Si les DAVG permettent d'améliorer la survie des patients en ICT par rapport aux traitements conventionnels, ils restent une thérapeutique palliative et coûteuse. La question des complications graves pouvant conduire à des décisions d'arrêt de machine devra être posée probablement avant l'implantation [2] afin d'améliorer les conditions de la fin de vie de ces patients encore peu nombreux en France. Un registre national centré sur les conditions du mourir pourrait permettre d'engager une réflexion sur ce sujet difficile.

Références

1. Lietz K (2010) Destination therapy: patient selection and current outcomes. *J Card Surg* 25:462–71
2. Dudzinski DM (2006) Ethics guidelines for destination therapy. *Ann Thorac Surg* 81:1185–8

SP291

Impact thérapeutique de la première échocardiographie en réanimation

A.K. Chergui¹, M. Fromentin², P. Meyer¹, G. Chevrel¹, S. Belorgey³, P. Cronier¹, C. Clergue¹, G. Choukroun¹, D. Caen¹

¹Service de réanimation polyvalente, CH sud-francilien, site de Corbeil, Corbeil-Essonnes, France

²Service de réanimation polyvalente, CH sud-francilien, site Evry-Courcouronnes, Corbeil-Essonnes, France

³Service de réanimation médicale et infectieuse, CHU Bichat, Claude-Bernard, Paris, France

À la mémoire de Mme Maryline Fromentin

Introduction

Matériels et méthodes : Période d'analyse du 1^{er} février 2008 au 1^{er} février 2009. Lieu : réanimation polyvalente. *Critères d'inclusion :* Première ETT ou ETO. *Critères de non-inclusion :* Item indication, et/ou conclusion, et/ou décision thérapeutique (DT) non renseignée. Un compte rendu d'échocardiographie a été mis en place sur le dossier

médical informatisé incluant les items suivants : Id patient, Id échographiste, type d'examen, indication, amines en cours, rythme cardiaque, évaluation des cavités gauches, estimation des pressions de remplissage gauche, évaluation des cavités droites, évaluation de la variation respiratoire de veine cave, examen des valves cardiaques, du péricarde, une conclusion et enfin une DT s'il y'a lieu. *But primaire* : Impact thérapeutique de la première échocardiographie. *But secondaire* : Fréquence de DT selon l'indication initiale. Moyenne (\pm ET).

Résultats : Nous avons inclus 204 patients (195 ETT/9 ETO), ayant eu en moyenne 1,46 (\pm 0,86) examens/patients pendant le séjour en réanimation. Indications : 78 insuffisances respiratoires aiguës (IRA), 63 chocs (C), 24 examens systématiques (S), 12 insuffisances ventriculaires gauches (IVG), sept syndromes coronaires aigus (SCA), six insuffisances cardiaques globales (ICG), six endocardites (E), trois embolies pulmonaires (EP), deux sevrages de ventilation mécanique (SVM), deux insuffisances cardiaques droites (ICD) et une pathologie aortique (Ao). Cent quatre-vingt-quatre examens (90 %) présentaient des anomalies : 40 hypovolémies, 17 vasoplégies, 70 dysfonctions systoliques du VG (FeVG : 19,2 % [\pm 16,8]) dont 48 (69 %) à PTDVG élevée, 35 dysfonctions diastoliques du VG (FeVG : 58 % [\pm 9]) dont 21 (60 %) à PTDVG élevée [dont respectivement 21 cardiomyopathies dilatées et neuf cardiomyopathies hypertrophiques] ; six dilata-tions OG/OD ; 13 cœurs pulmonaires aigus ; 32 cœurs pulmonaires chroniques ; une tamponnade péricardique ; une rupture de pilier de valve mitrale ; huit endocardites ; trois IM de grades III–IV ; deux IAo de grades III–IV ; et trois RAC serrés. *But primaire* : Globalement, 108 (53 %) examens ont abouti à une DT. *But secondaire* : Par indication, les 78 IRA, 33 DT (dont à titre indicatif, 16 déplétions et/ou dérives nitrées, sept remplissages, trois norépinéphrines, trois épinéphrines, trois dobutamines) ; les 63 C, 45 DT ; les 24 S, huit DT ; les 12 IVG, dix DT ; les sept SCA, trois DT ; les six ICG, deux DT ; les six E, trois DT ; les deux SVM, un DT ; les deux ICD, un DT ; l'Ao, pas de DT.

Conclusion : Dans notre unité, et durant la période analysée, l'impact thérapeutique de la première échocardiographie a été majeur (53 %), ce d'autant que l'indication était un état de choc (71 %) ou une insuffisance respiratoire aiguë. On notera que la réalisation d'examens systématiques apporte une DT chez un tiers des patients. À l'avenir, la recherche devra s'intéresser à l'impact pronostique des ETT/ETO chez les patients de réanimation.

Référence

1. Vignon P, Mentec H, Terré S, et al (1994) Diagnostic accuracy and therapeutic impact of transthoracic and transesophageal echocardiography in mechanically ventilated patients in the ICU. *Chest* 106(6):1829–34

SP292

Intérêt pronostique et diagnostique de dosages répétés de troponine en postopératoire d'une chirurgie

E. Zogheib, O. Cortivo, F. Dermigny, M. Moubarak, F. Trojette, V. Hubert, P. Besserve, T. Caus, H. Dupont
Service de réanimation chirurgicale, CHU d'Amiens, hôpital Sud, Amiens, France

Introduction : Après chirurgie cardiaque, la troponine Ic est un marqueur d'ischémie myocardique utilisé pour le diagnostic de complications précoces et comme facteur prédictif de survie à court et long terme. Dans notre centre, les patients opérés d'une chirurgie cardiaque bénéficient de cinq dosages de troponine Ic plasmatique au cours des 48 premières heures postopératoires. Cette étude avait pour objectif d'évaluer la valeur pronostique du pic de troponine sur la survie à un an après une chirurgie cardiaque et l'intérêt des dosages biologiques pour le diagnostic des complications précoces.

Patients et méthodes : Étude rétrospective, observationnelle de tous les patients, sans infection patente, ayant subi une chirurgie cardiaque

en 2007. La survie à un an ou la date de décès des patients ont été relevées, les dosages de troponine Ic, de créatinine, de myoglobine et de créatinine phosphokinase (CPK) effectués au cours des 48 heures suivant l'intervention, ainsi que la survenue éventuelle de complications précoces pour chaque patient. Sept patients ont été perdus de vue. L'analyse statistique univariée et multivariée par un modèle de Cox a été effectuée.

Résultats : Quatre cent cinquante-huit patients ont été inclus. Le pic de troponine Ic plasmatique ne constitue pas un facteur prédictif de mortalité à un an en analyse multivariée dans notre étude. En courbe ROC, la meilleure valeur pronostique est de 6 ng/ml, avec une sensibilité de 0,66 et une spécificité de 0,49. Les facteurs prédictifs de mortalité à un an, retrouvés en analyse multivariée selon le modèle de Cox, sont la nécessité d'une réintervention chirurgicale, quelle qu'en soit la cause lors du séjour en réanimation (OR : 4,33 [2,13–8,80] ; $p = 0,0001$), la créatininémie à 48 heures supérieure à 106 μ mol/l (OR : 4,10 [1,77–9,47] ; $p = 0,001$), le recours prolongé aux cathécolamines (OR : 3,20 [1,45–7,04] ; $p = 0,004$), une fraction d'éjection ventriculaire gauche en préopératoire, inférieure à 60 % (OR : 2,37 [1,04–5,42] ; $p = 0,04$). En ce qui concerne l'intérêt diagnostique de la troponine, seuls deux patients dans notre série ont bénéficié d'une coronarographie sur des critères clinique, hémodynamique et électrocardiographique, avant l'augmentation de celle-ci.

Conclusion : Cette étude ne met pas en évidence une valeur du pic de troponine plasmatique après chirurgie cardiaque pouvant prédire de manière fiable une surmortalité à long terme. Ces résultats nous invitent à remettre en cause les protocoles incluant des dosages répétés de la troponine plasmatique après chirurgie cardiaque en place en réanimation. La réalisation d'un dosage quotidien de troponine permettrait de diminuer l'exposition des patients aux complications de prélèvements sanguins répétés et occasionnerait un bénéfice en termes d'économie de la santé, en dehors de toute situation clinique nécessitant un dosage supplémentaire.

SP293

La valeur diagnostique et pronostique de l'étude de l'excursion et du doppler tissulaire de l'anneau tricuspide chez les patients de réanimation ayant une dysfonction ventriculaire droite

O. Hamzaoui, K. Ben Romdhane, S. Sanouda, A. Jamoussi, K. Belkhouja, J. Ben Khelil, M. Besbes

Service de réanimation médicale, hôpital A.-Mami, Ariana, Tunisie

Introduction : L'étude de l'excursion (TAPSE) et du doppler tissulaire de l'anneau tricuspide (l'onde S [S DTI]) ont été récemment proposés comme indices de la fonction systolique et diastolique du ventricule droit chez les patients ayant une insuffisance cardiaque [1]. Ces paramètres simples et reproductibles offrent un bénéfice clinique en détectant la dysfonction ventriculaire droite (VD) et constituent un facteur pronostique chez ces patients. Chez les malades de réanimation ayant une dysfonction isolée du ventricule droit sans dysfonction du ventricule gauche (VG), l'apport de ce paramètre est encore méconnu.

Objectif : Déterminer la corrélation entre S DTI, le TAPSE et les différents paramètres de la fonction du VD et du VG et évaluer sa valeur pronostique chez les patients de réanimation ayant une dysfonction isolée du VD.

Patients et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective sur 20 mois (décembre 2007 à juillet 2009). Tous les patients admis en réanimation ayant une fonction VG systolique supérieure à 35 %, et des signes en

faveur d'une dysfonction VD (le rapport des surfaces SVD/SVG $> 0,6$ et une pression artérielle pulmonaire systolique [PAPS] > 30 mmHg) [2] ont été inclus. Les paramètres échographiques relevés étaient : la fraction d'éjection (FEVG), l'intégrale temps vitesse du flux sous-aortique (ITV), le SVD/SVG, la PAPS, le TAPSE et le S DTI. Les caractéristiques démographiques des patients, les scores de gravité ont été aussi recueillis. Une corrélation entre le S DTI, le TAPSE et la FEVG et les paramètres de la fonction VD (SVD/SVG, PAPS) a été recherchée. Une comparaison des valeurs du S DTI et du TAPSE chez les survivants et les non-survivants a été aussi réalisée.

Résultats : Cent sept patients, insuffisants respiratoires chroniques, ont été inclus. Leur âge moyen était de 59 ± 16 ans, ils avaient un IGS II et un APACHE II respectivement de 33 ± 19 et de 16 ± 12 et le taux de mortalité était de 33 %. Le S DTI moyen était de 13 ± 4 cm/s, le TAPSE moyen de 19 ± 5 mm, la FEVG moyenne de 56 ± 9 %, l'ITV moyen de 18 ± 4 cm, la PAPS 52 ± 12 mmHg et le rapport SVD/SVG de $1,1 \pm 0,6$. Une corrélation significative a été retrouvée entre le S DTI et la FEVG ($r = 0,40$; $p < 0,05$), le TAPSE et la FEVG ($r = 0,22$; $p < 0,05$), le S DTI et le TAPSE ($r = 0,50$; $p < 0,05$), le S DTI et le rapport SVD/SVG ($r = -0,30$; $p < 0,05$) et entre le TAPSE et le rapport

SVD/SVG ($r = -0,33$; $p < 0,05$). En revanche, aucune corrélation n'a été retrouvée entre le S DTI et la PAPS ($r = -0,07$; $p = 0,7$) ni entre le TAPSE et la PAPS ($r = -0,03$; $p = 0,7$). Le S DTI moyen et le TAPSE moyen étaient comparables dans les deux sous-groupes des survivants et des non-survivants ($12,9 \pm 4$ vs $13,6 \pm 4$ cm/s ; $p = 0,4$) et ($19,4 \pm 4$ vs $19,2 \pm 5$ mm ; $p = 0,4$), respectivement.

Conclusion : Notre étude suggère que chez des patients de réanimation ayant une fonction VG systolique conservée et une dysfonction VD, le TAPSE et le S DTI sont corrélés à la fonction ventriculaire gauche, et au rapport SVD/SVG, mais non au niveau de la PAPS. Ces deux paramètres ne semblent pas avoir une valeur pronostique chez les patients ayant une FEVG conservée et une dysfonction VD.

Références

1. Meluzin J, Spinarova L, Bakala J, et al (2001) Pulsed doppler tissue imaging of the velocity of tricuspid annular systolic motion. *Eur Heart J* 22:340–8
2. Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P, et al (1998) Utility of an integrated clinical, echocardiographic and venous ultrasonographic approach for triage of patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 82:1230–5