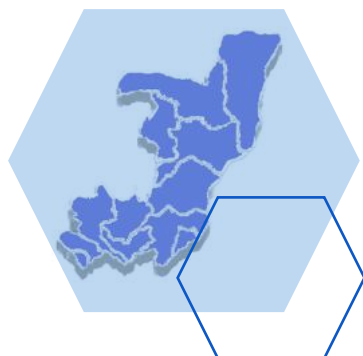
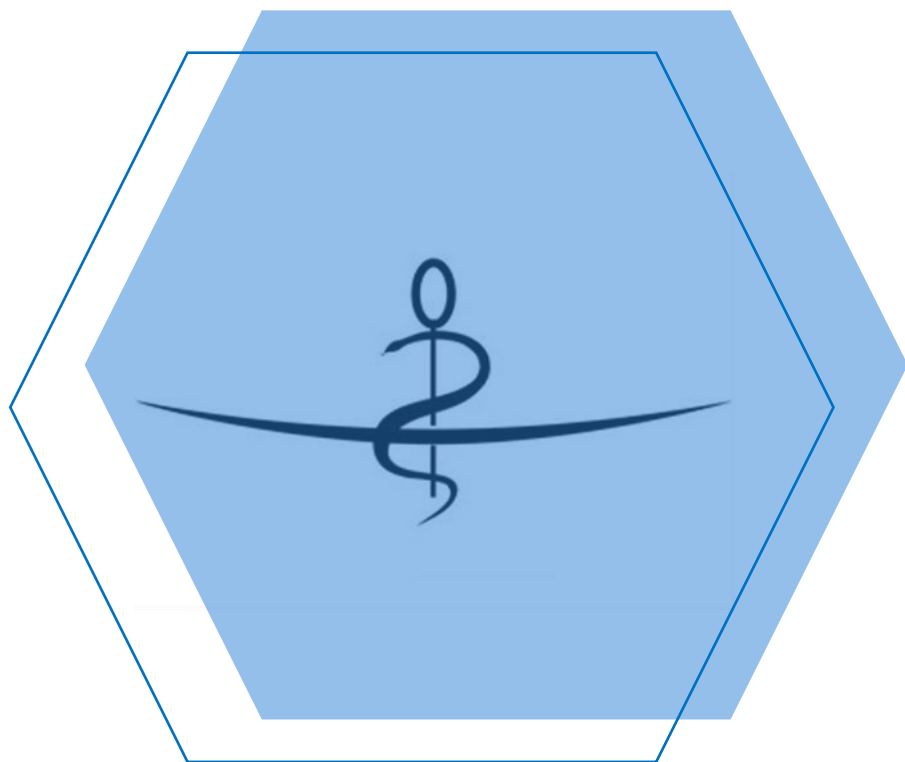


SANTÉ

MAGAZINE D'EXPRESSION DES
PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ
DU CONGO



P. 6

Place des inhibiteurs du cotransport sodium-glucose 2 (iSGLT2 ou Gliflozines) dans la prise en charge de la maladie rénale chronique - **B. Ebikili.**

P. 10

Histoire et évolution des urgences adultes au CHU de Lille - **JF Poirette.**

P. 24

De la maladie rénale chronique à l'insuffisance rénale terminale. Actualités sur la prise en charge - **B Ebikili.**

La Lettre Médicale du Congo

N°013 -.8000015

Décembre 2022

Numéro d'ISSN 2119-9663

La lettre de la rédaction

Mesdames et Messieurs,

Chères Consœurs, Chers Confrères,

Le Comité de rédaction a le plaisir de vous annoncer la parution du treizième numéro de la Lettre Médicale du Congo.

Cette revue diffusée exclusivement en ligne se veut être un mode d'expression de l'ensemble des professionnels de santé. Son but est de favoriser les échanges et de faire partager à la communauté médicale et paramédicale les expériences professionnelles en vue d'une amélioration des pratiques de chacun.

Le comité de rédaction a également le plaisir de vous informer que La Lettre Médicale du Congo est répertoriée dans **l'Index Medicus Africain** accessible à l'adresse suivante : <http://Indexmedicus.afro.who.int/>.

Cette base de données est gérée par la bibliothèque du bureau régional de l'OMS depuis 1993. Elle permet de répertorier les publications africaines pour faciliter une visibilité mondiale et encourager les publications locales.

De plus, La Lettre médicale du Congo est dorénavant également archivée à la Bibliothèque Nationale de France (BNF) sous la référence **ISSN 2119 9663**.

Vous trouverez ci-après les instructions aux auteurs permettant de soumettre des travaux, conformément aux recommandations internationales.

En souhaitant une bonne réception de ce magazine en ligne, veuillez croire en l'expression de nos salutations cordiales et confraternelles.

Rédacteurs en chef :

Pôle chirurgical : Dr Jean Patrice Binuani.Angers, France.

Pôle médical : Dr Patrice Serge Ganga-Zandzou...Roubaix, France.

Responsable de la publication :

Dr Richard Bibi. Tours, France.

Responsable de la communication

Dr Florian Diakabana. Paris, France.

Membres de la rédaction:

Dr Jean Claude Ban.....Evreux, France

Dr Bertin Ebikili.....Le Mans, France

Dr Daniel Mbey.....Pontivy, France

Dr Raymond Mizele.....Orléans, France

Pr Alain Mouanga.....Brazzaville, Congo

Dr Roland Rizet.....Brazzaville, Congo

Pr Paulette Yapi Yapo....Abidjan, Côte d'Ivoire

Dr Hubert Ythier.....Roubaix, France

Dr Lionel-Ange Pongui.....Gatineau, Canada

Dr Monique L. Goma.....Baltimore, USA

Instructions aux auteurs

La lettre médicale du Congo publie des articles originaux, des éditoriaux, des articles de revue, des cas cliniques, des notes techniques et des lettres à la rédaction.

Les articles doivent être soumis par voie électronique au comité de rédaction :

lalettremedicaleducongo@gmail.com

• **Politique de conflit d'intérêt** : un conflit d'intérêt se présente lorsque l'auteur entretient une relation, notamment d'ordre financier, avec un organisme ou une société commerciale pouvant influencer son travail. Pour publier un article dans le Journal, les auteurs doivent divulguer tout conflit d'intérêt, réel ou potentiel, en lien avec leur sujet, par l'intermédiaire du « Formulaire auteur » qui leur est envoyé par l'éditeur. Les affiliations des auteurs, y compris leurs liens aux entreprises dont les produits sont cités dans l'article, doivent apparaître dans la page de titre du manuscrit. Le Journal peut décider de ne pas publier un article sur la base de ces informations. La déclaration de conflit d'intérêt est publiée dans le Journal.

• **Vie privée et consentement éclairé des patients** : la vie privée des patients doit être respectée. Toute information d'identification (nom, référence hospitalière, etc.) doit être supprimée du texte comme des figures avant publication. Si une information permettant l'identification du patient est impérative à des fins scientifiques, elle doit s'accompagner d'un consentement éclairé écrit de la personne (ou de son tuteur). Dans le cas de l'utilisation d'une photographie présentant le visage d'un patient, le consentement éclairé de ce dernier est requis, l'anonymat complet étant dès lors difficile à mettre en œuvre.

Manuscrit

Les manuscrits complets sont soumis au format Word.

La disposition du manuscrit est la suivante :

- page de titre ;
- résumés et mots-clés ;
- texte comprenant :
 - 1) Introduction, 2) Patients et méthodes, 3) Résultats, 4) Discussion dans le cas des articles originaux,
 - 1) Introduction, 2) Observation, 3) Discussion, 4) Conclusion pour les cas cliniques;
- références, tableaux et légendes des figures.

La longueur maximale des manuscrits dactylographiés (figures et références exclues) dépend de la rubrique de publication :

- articles originaux : 15 pages ;
- éditoriaux : 6 pages ;
- articles de revue : 20 pages ;
- cas cliniques : 4 pages ;
- lettres à la rédaction : 2 pages.

Numéroter les références, les illustrations et les tableaux en fonction de leur ordre d'apparition dans le texte et en utilisant des chiffres arabes.

Limiter le nombre d'abréviations, définir le terme complet correspondant lors de sa première apparition dans le texte et éviter l'emploi des abréviations dans le titre et le résumé.

Citer les entreprises pharmaceutiques ou biomédicales dont le matériel est mentionné dans le texte en indiquant, entre parenthèses, le nom de l'entreprise et sa localisation géographique. Indiquer les remerciements et les sources de financement en fin de texte.

Page de titre

La page de titre inclut le titre de l'article, le prénom et le nom de chaque auteur, le nom des services et des institutions d'où provient le travail, le nom, l'adresse, le téléphone, l'adresse mail et/ou le fax de l'auteur correspondant.

Résumés et mots-clés

Un résumé en français et/ou anglais n'excédant pas 200 mots accompagnent le manuscrit. Ce résumé sera structuré de la façon suivante : objectif ; méthodes ; résultats ; conclusion. Les résumés des articles de revue, cas cliniques et notes techniques n'ont pas besoin d'être structurés. Pour ces deux derniers types d'articles, la longueur du résumé ne doit pas excéder 75 mots.

Références

Les références sont numérotées dans l'ordre d'apparition dans le texte (chiffres arabes entre crochets). Les communications personnelles, manuscrits en préparation et autres données non publiées ne doivent pas figurer dans la liste des références mais seront cités dans le texte entre parenthèses. Le nombre de références est limité à 20 pour les articles originaux, 8 pour les cas cliniques et 5 pour les notes techniques. Les titres des journaux sont abrégés selon l'Index Medicus. Les références sont présentées dans le format dit « de Vancouver » :

- **Périodiques** : Fedoruk LM, Jamieson WR, Ling H et al. Predictors of recurrence and reoperation for prosthetic valve endocarditis after valve replacement surgery for native valve endocarditis. J Thorac Cardiovasc Surg 2009 ; 137 : 326-33.

Indiquer tous les auteurs jusqu'à 6 ; lorsqu'il y a plus de 6 auteurs, citer les 3 premiers suivis de la mention « et al. ».

- **Livres**: Shields TW, LoCicero J, Reed CE, Feins RH, eds. General thoracic surgery. 7th ed. Baltimore : Lippincott Williams & Wilkins, 2009.

- **Chapitre d'un livre**:

Fox KAA. Reperfusion injury. A clinical perspective. In : Yellon DM, Jennings RB, eds. Myocardial protection : The pathophysiology of reperfusion and reperfusion injury. New York : Raven Press Ltd, 1992 : 151-63.

Si la référence est un résumé, celui-ci doit être identifié en tant que tel par la mention « Abstract », figurant entre parenthèses après la page correspondante.

Tableaux

Ils sont numérotés en chiffres arabes dans l'ordre de leur première citation dans le texte.

Le contenu des tableaux ne doit pas faire double emploi avec celui du texte. Les abréviations figurant dans un tableau seront définies en bas de celui-ci. Le tableau est accompagné d'un titre explicatif.

Figures et illustrations

Les schémas, figures, photos et autres illustrations sont numérotés en chiffres arabes dans l'ordre de leur première citation dans le texte. Ils doivent être soumis sous format jpeg haute définition (300 dpi). Chaque figure comporte un titre explicatif

Sommaire

Lettre de la rédaction

Instructions aux auteurs

Sommaire

Billet du comité de rédaction

ÉDITORIAL

- Place des inhibiteurs du cotransport sodium-glucose 2 (iSGLT2 ou Gliflozines) dans la prise en charge de la maladie rénale chronique
B. Ebikili.

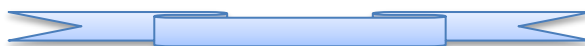
ARTICLES MEDICAUX

- Histoire et évolution des urgences adultes au CHU de Lille.
JF Poirette, P Williatte.
- De la maladie rénale chronique à l'insuffisance rénale terminale. Actualités sur la prise en charge.
B Ebikili

CAS CLINIQUE

- Syndrome d'Austrian : une entité clinique rare.
P.Binuani
- Manifestations urologiques de la maladie de Von Recklinghausen chez l'enfant.
S Yacoub, K Drider
- Hypercalcémie hypocalciurique.
S Hassanaly,

Contact



Billet du comité de rédaction

Le Comité de rédaction de la Lettre Médicale du Congo a le plaisir de vous annoncer la parution du 15^e numéro de la revue, après 8 ans d'existence. Ainsi, nous avons la satisfaction de porter à votre connaissance qu'en plus d'être répertoriée dans l'Index Medicus Africain par l'OMS, La Lettre médicale du Congo est dorénavant également archivée à la Bibliothèque Nationale de France (BNF) sous la référence ISSN 2119 9663.

Ce numéro étant diffusé dans un contexte de survenue de catastrophes naturelles au Congo, l'article portant sur l'organisation du service des Urgences de Lille, pourrait inspirer nos confrères urgentistes.

Ce présent numéro aborde des sujets de néphrologie, médecine d'urgences, pédiatrie médicale et chirurgicale, ainsi que de chirurgie viscérale et cardiaque.

En effet, à travers un éditorial et un article médical, B. Ebikili nous fait état de quelques nouveautés thérapeutiques en néphrologie.

JF. Poirette dresse un pan de l'histoire de la création du service des Urgences du Centre Hospitalier Universitaire et Régional de Lille et présente son organisation actuelle.

P. Bínuaní illustre un cas rare de syndrome d'Austrian.

S. Yacoub nous présente 2 cas d'enfants opérés pour atteinte urologique de la maladie de Von Reckinhausen.

S. Hassanalý nous rapporte un cas clinique d'hypercalcémie familiale d'origine génétique.

Une nouvelle rubrique consacrée aux revues de mortalité et de morbidité (RMM) sera intégrée dans les prochains numéros, pour pouvoir améliorer nos pratiques.

Nous vous en souhaitons une bonne et agréable lecture.

Le Comité de rédaction

Éditorial

Place des inhibiteurs du cotransport sodium-glucose 2 (iSGLT2 ou Gliflozines) dans la prise en charge de la maladie rénale chronique.

B EBIKILI, MD.

Néphrologue.

Centre ECHO, Le Mans Michel-Ange.

Introduction

Le rein joue un rôle important dans l'homéostasie glucidique, aussi bien en post-absorptive qu'en post-prandiale. Il produit du glucose au niveau du cortex et l'utilise pour assurer les besoins énergétiques de la médulla. Il participe également à la réabsorption du glucose filtré, de telle façon que l'urine soit dépourvue de glucose tant que la glycémie ne dépasse pas le seuil de 1,80 g/l. Cette réabsorption est assurée par des « pompes » ou cotransporteurs sodium-glucose (SGLT1 et SGLT2) exprimés dans les segments S1 et S2 du tubule proximal du néphron. SGLT2 est le cotransporteur principal, assurant 90% de la réabsorption du glucose. Chez des patients diabétiques, la néoglucogénèse et la réabsorption rénale du glucose sont augmentées, ce qui participe à l'aggravation de l'hyperglycémie. Ceci résulte d'une part de l'augmentation du seuil rénal de réabsorption du glucose (2,20 g/l) et d'autre part d'une surexpression de SGLT2 en réponse à l'hyperglycémie et à la sécrétion de cytokines.

L'administration des inhibiteurs de SGLT2 aux patients diabétiques, provoque ainsi une baisse du seuil rénal de réabsorption du glucose (0.8 g/l) et réduit fortement la réabsorption rénale du glucose. Les Gliflozines qui sont des inhibiteurs de SGLT2 sont à ce jour, les seules molécules capables de baisser l'excès de la réabsorption rénale du glucose chez les diabétiques et donc par un mécanisme original contribue à la baisse de la glycémie, indépendamment de l'action de l'insuline. La glycosurie induite est associée à une perte de calories, conduisant à une perte de poids. Outre la glycosurie, l'inhibition de la SGLT2 induit également, une natriurèse qui s'accompagne d'effets intra-rénaux et intravasculaires spécifiques, bénéfiques pour le rein, le cœur et sur la pression artérielle. Les inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (iSGLT2), agents oraux hypoglycémisants ont un effet néphroprotecteur, non seulement en améliorant le contrôle glycémique, mais également par des effets indépendamment du glucose, telle la baisse de la pression artérielle et des effets rénaux directs. Ils réduisent ainsi l'hyperfiltration glomérulaire avec restauration du rétrocontrôle tubulo-glomérulaire, aboutissant à une

diminution de la pression intra-glomérulaire et diminuent la réponse inflammatoire et fibrotique des cellules tubulaires proximales rénales.

Prise en charge de la maladie rénale chronique par les inhibiteurs de SGLT2.

La néphropathie diabétique est la première cause d'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) chez des adultes dans le monde, suivi par la néphropathie hypertensive et/ou vasculaire. L'installation de la maladie rénale chronique est liée à une sclérose glomérulaire et une fibrose induite par des modifications métaboliques et hémodynamiques. Elle se manifeste par une albuminurie lentement évolutive avec aggravation de l'hypertension artérielle et de l'insuffisance rénale chronique. Le diagnostic repose sur l'analyse d'urine sur échantillon avec calcul du rapport albumine/créatinine urinaire et du dosage sanguin de la créatinine.

Environ 30% des patients diabétiques seront concernés par la maladie rénale chronique (MRC) et plus de 50% en cas d'association à l'hypertension artérielle. Le contrôle de la glycémie et de la pression artérielle réduit ainsi le risque de développer cette complication.

L'albuminurie qu'elle soit isolée ou associée au diabète, est un facteur de risque cardiovasculaire mais aussi un marqueur pronostic du risque d'évolution de la maladie rénale chronique.

Au cours des 20 dernières années, les seuls agents à avoir démontré une réduction du risque de progression de l'insuffisance rénale chronique chez des patients avec ou sans diabète de type 2, étaient les bloqueurs du système rénine angiotensine, à savoir les inhibiteurs d'enzyme de conversion (IEC) ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII ou Sartans). Mais aucune de ces deux classes n'a permis de réduire le risque de mortalité toute cause confondue chez des patients atteints d'insuffisance rénale chronique. Aussi, leur utilisation chez des patients atteints d'insuffisance rénale chronique sans diabète de type 2, est relativement limitée.

Les inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (iSGLT2) ou Gliflozines occupent une place importante dans le traitement des patients diabétiques de type 2, en particulier lorsqu'il existe déjà une maladie cardiovasculaire (ou un haut risque d'en présenter une), une insuffisance cardiaque et une insuffisance rénale chronique (IRC), notamment avec une albuminurie. L'effet néphroprotecteur des inhibiteurs des SGLT2 s'ajoutent ainsi à la néphroprotection conférée par les bloqueurs de systèmes rénine-angiotensine (IEC ou Sartans).

Ces molécules (iSGLT2) ont été d'abord développées pour améliorer le contrôle glycémique des diabétiques. Plusieurs essais récents ont démontré que l'amélioration de l'équilibre glycémique reste modeste avec ce type de molécules. Cependant leur emploi était associé à une réduction remarquable du risque cardiovasculaire et au ralentissement de l'évolution de la maladie rénale chronique. Les données de 2 études récentes sur les

inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2, notamment l'étude « CREDENCE » pour la Canagliflozine chez des patients diabétiques avec insuffisance rénale chronique et de l'étude « DAPA-CKD », chez des patients atteints d'insuffisance rénale chronique avec ou sans diabète, ont montré que ces molécules réduisaient le risque de progression de la maladie rénale chronique (MRC).

CREDENCE a été la première étude recrutant spécifiquement les patients diabétiques avec une maladie rénale chronique (MRC) présentant un critère rénal comme critère de jugement primaire, comparant la Canagliflozine (INVOKANA®) au placebo. Cet essai qui a concerné près de 4400 patients diabétiques de type 2, avec une MRC dont le débit de filtration glomérulaire (DFG) était compris entre 30 et 90 ml/min/1,73 m² (moyenne de 56 ml/min) et une albuminurie comprise entre 300 et 5000 mg/g de créatinine (médiane 927 mg/g) a été interrompu prématurément après un suivi médian de 2,62 années, en raison du bénéfice évident en faveur de la Canagliflozine. En effet, le critère d'évaluation primaire, combinant une évolution vers l'insuffisance rénale terminale, un doublement de la créatininémie, ou le décès d'origine rénale ou cardiovasculaire, est survenu avec risque relatif réduit de 30%. Le critère strictement rénal excluant la réduction de la mortalité cardiovasculaire, a été réduit de 34%, y compris le risque d'insuffisance rénale terminale [1].

L'autre étude, confirmant l'intérêt des Gliflozines dans le ralentissement de la progression de l'insuffisance rénale chronique est l'étude « DAPA-CKD » avec l'utilisation de la Dapagliflozine (FORXIGA®) à la dose de 10 mg/j comparée au placebo. Dans cet essai, près de 4300 patients ont été recrutés, diabétiques et non diabétiques (32%) avec une insuffisance rénale chronique définie par un débit de filtration glomérulaire (DFG) entre 25 et 75 ml/min/1,73 m² (moyenne 43 ml/min) et une albuminurie comprise entre 200 et 5000 mg/g de créatinine (médiane 965 mg/g). Après un suivi de 2,4 années, le critère d'évaluation primaire identique à celui de l'étude « CREDENCE », est survenu avec un risque relatif réduit de 39%. Le critère strictement rénal, excluant la réduction de la mortalité cardiovasculaire, a été réduit de 44%, y compris le risque d'insuffisance rénale terminale avec une bonne sécurité d'emploi [2].

Ces deux grandes études confirment l'intérêt des Gliflozines pour ralentir la progression de l'insuffisance rénale chronique ainsi qu'une réduction de mortalité cardiovasculaire des patients diabétiques ou non avec albuminurie. Les Gliflozines et particulièrement la Dapagliflozine (FORXIGA®) outre son indication dans le diabète et l'insuffisance cardiaque a obtenu l'autorisation de mise sur la marché (AMM) en août 2011 pour son indication dans le traitement de la maladie rénale chronique (MRC) avec albuminurie, en association au traitement standard optimisé (IEC ou Sartans) sauf contre-indication, avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) compris entre 25 et 75 ml/min/1,73 m² et une albuminurie avec un rapport albumine/créatinine urinaire compris entre 200 et 5000 mg/g.



Conclusion

Il est maintenant clairement établi que la mise en place d'une néphroprotection est possible devant la découverte d'une insuffisance rénale chronique albuminurique d'origine diabétique ou non. En sus du blocage du système rénine angiotensine, de l'obtention de l'équilibre glycémique (pour les diabétiques), de la correction de l'acidose métabolique, de la maîtrise de la pression artérielle et d'une diététique adaptée, les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2-inh) ou Gliflozines, apparaissent comme particulièrement efficaces pour retarder l'évolution de l'insuffisance rénale chronique et pour la réduction des complications cardiovasculaires.

Bibliographie

1. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2019; 380: 2295-2306.
2. Heerspink HJL, Steansson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. N Engl J Med, 2020; 383: 1436-1446



Articles Médicaux

Histoire et évolution des urgences adultes au CHU de Lille.

Jean-François Poirette, MD - Pierre Williatte, MD.

Pôle de l'Urgence, Hôpital Roger Salengro
Centre Hospitalier et Universitaire de Lille, 1 place Huriez Lille 59037 Cedex

INTRODUCTION

La mission des services d'urgences c'est d'« Accueillir tout patient arrivant à l'hôpital pour des soins immédiats dont la prise en charge n'a pas été programmée, qu'il s'agisse d'urgences lourdes ou d'urgences ressenties ».

Le **Centre Hospitalier Universitaire de Lille** ou **CHU de Lille** avec une capacité totale de plus de 3 000 lits en 2018 est composé de 14 hôpitaux spécialisés. Situé au sud de Lille, dans la Métropole Européenne de Lille (Hauts-de-France), il est affilié à l'Université de Lille qui accueille 80 000 étudiants. Il constitue, avec le Parc Eurasanté et l'université, l'un des plus grands campus santé d'Europe étalé sur 350 hectares; et sa Faculté de médecine est la principale de France avec plus de 12 000 étudiants.

Le CHU employait près de 16 000 personnes en 2018 dont 3 558 médecins en exercice ou en formation et bénéficiait d'un budget annuel d'1 milliard 300 millions d'euros (données 2018).

Son Service d'Accueil des Urgences est situé dans les locaux de l'Hôpital Roger Salengro, lui-même situé au sud du campus et directement relié au bâtiment de réanimation et à l'hôpital Jeanne de Flandres (ouvert en 1996) qui rassemble l'une des plus grandes maternités de France, ainsi que la majeure partie de l'activité gynécologique et pédiatrique de l'établissement. Les urgences pédiatriques sont également localisées à l'hôpital Roger Salengro.

Ce présent travail a pour but de vous présenter l'historique et l'évolution de l'organisation des urgences adultes au CHU de Lille.



Un peu d'histoire... de la Cité Hospitalière au CHU de Lille

C'est dans les années 30 que le Professeur Oscar Lambret (nom actuel du centre oncologique Lillois et voisin du CHU) a l'idée d'une « *Cité hospitalière* » rassemblant en un seul site hôpitaux, faculté de médecine, laboratoires de recherche et hébergements [1, 2, 3].

Convaincu par ce projet, le Député-Maire de Lille, Roger Salengro, lui accorda tout son soutien. La période compliquée que traversa le pays (grèves de 1936, seconde guerre mondiale) mis le projet en sommeil. C'est Claude Huriez qui relancera le projet en 1949 pour une inauguration en 1953 de cette « Cité Hospitalière » qui porte aujourd'hui le nom d'Hôpital Claude Huriez [2, 4]. D'autres structures de soins existaient à Lille intramuros, à savoir l'Hôpital de la Charité adossé au Pavillon Victor Olivier, une maternité. Une autre maternité fut inaugurée au centre de Lille portant le nom de Henri Salengro, frère de Roger.

A l'époque, les services d'urgences n'existaient pas en tant que tels, mais une activité de porte se tenait au sous-sol de l'hôpital Huriez actuel où l'on prenait en charge les urgences chirurgicales et d'où l'on ventilait les urgences « médicales » directement dans les services concernés. La pneumologie était prise en charge sur un autre site du CHU puisque l'hôpital Albert Calmette, représentant initialement un sanatorium d'une capacité de 450 lits avait ouvert en 1936.

Progressivement l'activité du CHU s'est développée avec l'inauguration en 1978 de l'hôpital Cardiologique, avec accueil d'urgences cardiovasculaires et soins intensifs, puis l'hôpital B mis en service en 1983. L'hôpital B fut rebaptisé hôpital Roger Salengro en 1997, à l'inauguration de l'hôpital Jeanne de Flandre, fusion des maternités Victor Olivier et Henri Salengro.

C'est en 1984 que seront inaugurées les Urgences de l'hôpital B, aujourd'hui hôpital Roger Salengro. Par ailleurs l'activité pré-hospitalière qui a débuté dans les années 60 et qui prend forme dans les sous-sols de l'hôpital Huriez dans les années 70, se renforce et va donner lieu à la création du SAMU du nord regroupement le CRRA 15 (centre de réception et de régulation des appels) et le SMUR de Lille (Service Mobile d'Urgence et de Réanimation).

En 1984, la médecine d'urgence n'existait pas encore réellement, mais la loi faisait obligation à l'hôpital français de recevoir 24h/24, 7 jours/7 toutes les urgences. Les services s'appelaient encore pour la plupart « services portes ».

Le service des urgences du CHU en 1984 était alors très novateur et bien structuré puisque pour l'accueil des urgences, certes à caractère plutôt chirurgical, il mettait à disposition :



- Un accueil administratif ;
- Un secteur de « petites entrées », unité destinée à la prise en charge de la petite traumatologie, des douleurs abdominales et génito-urinaires, de l'ORL, de la chirurgie maxillo-faciale, l'ophtalmologie étant restée à l'Hôpital Huriez ;
- Une unité de déchoquage, tenue par des anesthésistes-réanimateurs avec une capacité d'accueil de 3 à 4 patients et une dizaine de lits d'hospitalisation/réanimation. On y recevait les patients polytraumatisés de la route notamment et globalement les urgences absolues de causes non « médicales ». Les comas toxiques ou respiratoires étaient orientés vers les unités réanimations pneumologiques (Calmette) ou vers la réanimation polyvalente pour les comas neurologiques ;
- Un bloc opératoire ;
- Une unité d'hébergement, de surveillance et/ou de réévaluation ;
- Un service d'imagerie ;

Par ailleurs existait une unité appelée « Cabinet Médical » qui prenait en charge les urgences non chirurgicales, principalement la neurologie et la rhumatologie dont les services d'accueil se trouvaient dans les étages de l'hôpital.

Ce rappel historique est important pour comprendre la diversité des points d'accueil des urgences du CHU de Lille, puisqu'actuellement existent pour les adultes 4, voire 5 pôles d'accueil des urgences ouverts 24h/24 et 7jours/7.

Ces pôles sont les suivants :

1. Les urgences médicales adultes de l'hôpital Roger Salengro ;
2. Les urgences ophtalmologiques, restées depuis toujours à l'hôpital Claude Huriez, avec avis spécialisés et blocs opératoires ;
3. Les urgences cardiologiques, à l'Institut Coeur-Poumon, nées de la fusion de l'activité pneumologique de l'hôpital Calmette et de l'hôpital cardiologique, sur le site de ce dernier, où sont prises en charge les urgences cardiovasculaires ;
4. Les urgences gynécologiques, prises en charge à l'Hôpital Jeanne de Flandre ;
5. Les urgences dentaires, prise en charge en fonction des horaires par le service d'odontologie Abel Caumartin à la Faculté de chirurgie dentaire de Lille (Site du CHU) ou les urgences de l'hôpital Roger Salengro aux heures de garde.

Organisation du service d'accueil des urgences adultes

Nous allons à présent développer principalement l'organisation du service d'accueil des urgences adultes dans lequel nous avons travaillé pendant au moins 16 ans. Nous reviendrons partiellement sur la cardiologie dont l'activité aigüe est fortement liée à l'activité du SAMU et du SMUR dans lesquels travaillent des médecins avec une activité partagée entre l'hospitalier et le pré-hospitalier.



La dernière restructuration de ce service en perpétuelle évolution s'est produite entre 2010 et 2016, pour faire face aux besoins de la population de Lille et de sa périphérie, sachant que le CHU de Lille a également une vocation régionale voire par certains aspects nationale.

La métropole lilloise comptait près de 1,2 millions d'habitants en 2018 ; en 2014 la région Nord - Pas de Calais comptait un peu plus de 4 millions d'habitants. Aujourd'hui nous appartenons aux Hauts de France et le CH(R)U a perdu son « R » de régional puisqu'au moment de la fusion des régions en 2015 nous aurions eu 2 CHRU, à savoir Amiens et Lille. Tous les CHRU de France ont d'ailleurs été requalifiés en CHU.

Cependant l'activité du CHU de Lille et la population de son bassin de vie n'ont cessé d'augmenter, tout comme l'activité des urgences. En 1996, le nombre de passages aux urgences était évalué à un peu moins de 10 millions et en 2019, on comptait plus de 21 millions de passages dans les services d'urgences français. Si l'on s'en tient aux urgences adultes de Roger Salengro, elles ont vu le passage à près de 110000 patients en 2020 (et presque 19000 pour les urgences pédiatriques).

Structuration du service des urgences actuelles

Les urgences de l'hôpital Roger Salengro comportent des unités d'accueils, des unités de soins, un bloc opératoire et un plateau technique de radiologie, qui se situent tous au même niveau.

A l'accueil, on retrouve :

- 1- un sas d'entrée pour ambulances privées, pour Véhicule de Secours et d'Aide aux Victimes(VSAV) des sapeurs-pompiers et pour véhicules mobiles des SMUR. Une connexion de ce sas aux réanimations permet l'admission directe au déchoquage médical sous la responsabilité des réanimateurs ;
- 2- Un sas d'entrée piétons ;
- 3- Une zone d'attente pré-orientation ;
- 4- Un secrétariat administratif ;
- 5- Une Zone d'Accueil et d'Orientation (ZAO) ;
- 6- Une Zone d'attente primaire

Les Unités de soins sont au nombre de 4 :

- 1- Le service de déchoquage chirurgical avec 4 postes d'accueil et son unité d'hospitalisation de 9 lits, sous la responsabilité des anesthésistes réanimateurs



- 2- Les urgences adultes, réparties en 5 zones :
 - a) Zone A, 7 postes couchés et 1 assis (convertible en couché) ;
 - b) Zone B, 5 postes couchés, 1 assis et 1 salle d'examen psychiatrique ;
 - c) Zone C, 7 postes couchés et 1 assis (convertible en couché) ;
 - d) Zone D, 7 postes couchés et 1 assis (convertible en couché) ;
 - e) Zone E, salle d'attente tertiaire avant orientation post-urgence, pouvant recevoir 10 patients au maximum.
- 3- Un circuit court.
- 4- Une Unité d'Hospitalisation de Courte Durée de 24 lits (hospitalisation de 48h00 maximum).

Le bloc opératoire avec 4 salles de chirurgie polyvalente à orientation viscérale et une salle de radiologie interventionnelle fonctionnant 24h/24, 7 jours/7.

Le plateau technique de radiologie

Il bénéficie d'un équipement permettant la réalisation des radiographies standards, des échographies, des scanners et des IRM. Pour les dopplers veineux, les patients stables sont adressés en explorations fonctionnelles vasculaires, à l'Institut Cœur-Poumon.

Modes d'arrivées aux urgences

Il y a, bien évidemment, plusieurs façons d'arriver aux urgences, du plus simple, en mode piéton (2 stations de métro desservent le CHU), au plus complexe, en mode SMUR, perfusé, intubé, ventilé, bref « technique » avec une équipe de réanimation pré-hospitalière...

Globalement les patients arrivent soit :

- De leur propre initiative et par leurs propres moyens ;
- Adressés par un médecin, par leurs propres moyens ou en ambulance ;
- Amenés par un Véhicule de Secours et d'Aide aux Victimes des sapeurs-pompiers, soit à l'initiative de ces derniers, soit à l'initiative du SAMU, après régulation ;
- Adressés par le SAMU, soit en VSAV, soit en ambulance privée ;
- Amenés par une équipe mobile de réanimation (SMUR) à l'initiative du SAMU ;
- Transférés d'un autre établissement hospitalier par tous les moyens cités plus haut y compris accompagnés parfois par une équipe de SMUR dans le cadre du recours régional.



Le tri

Les urgences du CHU de Lille sont connectées aux services de réanimation et disposent comme à leurs débuts d'une unité de déchoquage chirurgicale médicalisée et organisée par des anesthésistes-réanimateurs « urgentistes ».

Le tri des urgences commence souvent en amont de l'hôpital et les patients les plus graves sont directement orientés par le médecin régulateur du SAMU vers le service adapté après accord du médecin responsable de cette unité.

Les urgences absolues à caractère médical (comas toxiques, neurologiques, infectieux, non traumatiques, etc...) sont orientées vers l'unité de déchoquage médical, dépendant de la réanimation, où elles seront pris en charge par des réanimateurs médicaux.

Les patients polytraumatisés, les fractures ouvertes, les traumatismes crâniens ou ceux suspects de lésions vasculaires abdominales, voire thoraciques, profondes, bref tous les patients nécessitant un geste chirurgical en urgence sont pris en charge dans l'unité de déchoquage chirurgical. Cette partie de l'unité est souvent qualifiée de « Trauma Center ». Les patients y sont directement amenés par l'équipe du SMUR où ils sont attendus par des équipes formées et habituées à ce type de prise en charge avec accès prioritaire au plateau technique de radiologie pour un bodyscanner par exemple.

Il existe encore une filière ultra-prioritaire qui est la filière de l'urgence neurovasculaire organisée directement entre le SAMU, le neurologue vasculaire, le neuroradiologue et l'urgentiste. Son objet est de permettre la thrombolyse des patients présentant un AVC thrombotique s'ils rentrent dans les critères. Cela peut concerner de rares patients arrivant de leur propre initiative et qui devront être rapidement détectés en Zone d'Accueil et d'Orientation. La plupart du temps, le neurologue vasculaire a été prévenu par le médecin régulateur du SAMU de l'arrivée du patient suspect d'AVC. Le neurologue le prend en charge directement à son arrivée pour la réalisation en urgence, d'un bilan biologique, d'un ECG puis pour la réalisation d'une IRM cérébrale associée ou non à une thrombolyse intraveineuse voire in situ (radiologue interventionnel) en fonction du diagnostic. En général, ces patients sortent rapidement du circuit de l'urgence pour être admis en neurologie vasculaire intensive.

Les patients ne relevant pas de l'urgence absolue ou de la filière neurovasculaire, soit 95 à 97% des passages aux urgences vont être pris en charge dans le circuit dit « Urgences Adultes » après un accueil administratif.



La Zone d'Accueil et d'Orientation (tri suite)

Les urgences disposent de 2 à 3 salles d'accueil et d'orientation qui fonctionnent en permanence. Une Infirmière ou un Infirmier Organisateur de l'Accueil (IOA) y réalise un interrogatoire pour recueillir le motif de recours ainsi que la prise des paramètres vitaux (pouls, température, pression artérielle, niveau de conscience, évaluation de la douleur), éventuellement si nécessaire réalise un ECG (douleurs thoraciques). Dans certains cas un antalgique peut être administré (selon le protocole). Une priorisation est faite, en fonction de l'évaluation IOA. Un avis médical peut être sollicité, soit auprès du médecin sur place de 13h00 à 18h00, soit par téléphone en dehors de ces horaires.

L'orientation ou la réorientation est décidée :

- 1- Le patient relève du déchoquage médical et doit être réorienté en réanimation, par exemple dans le cas d'une intoxication médicamenteuse volontaire grave à effets retardés (tricycliques, neuroleptiques, colchicine, cardiotropes) ou d'une intoxication au monoxyde de carbone.
- 2- Le patient relève du déchoquage chirurgical et doit être pris en charge par l'équipe des anesthésistes-réanimateurs, assez rare à ce stade puisqu'il s'agit de patients polytraumatisés, polyblessés, qui arrivent directement avec l'équipe du SMUR en salle de déchoquage.
- 3- Le patient relève des urgences adultes couchées selon 3 priorités :
 - a) Admissions immédiates,
 - i. Arrivées en SMUR
 - ii. Douleurs thoraciques
 - iii. Hémorragie active
 - iv. Dyspnée aigüe nécessitant un masque à haute teneur en O₂
 - v. Alerte thrombolyse (si non prévue)
 - vi. Syndrome hyperalgique
 - b) Admissions retardées, moins de 2 heures
 - i. Dyspnée ne relevant pas de l'oxygène à haut débit
 - ii. Douleurs abdominales
 - iii. Trouble de la vigilance
 - c) Priorité basse, plus de 2 heures, pour tous les autres cas
- 4- Le patient relève des urgences adultes assises, globalement les patients valides ayant besoin d'une biologie, les patients de plus de 65 ans qui ne sont pas admissibles au circuit court.
- 5- Le patient relève du circuit court
- 6- Ce sont les patients n'ayant pas besoin d'être couchés, de moins de 65 ans, ne nécessitant pas de biologie, avec un monotraumatisme, une plaie simple, une

problématique ORL, maxillo-faciale, dermatologique ou encore un épileptique connu qui a récupéré et qui est stable.

Nb : pour 1 et 2, les patients en déchoquage médical, confiés aux réanimateurs quittent le circuit des urgences, en revanche les patients confiés aux anesthésistes-réanimateurs au déchoquage chirurgical restent des patient des urgences.

La Zone d'attente primaire

Cette zone est positionnée après la ZAO, et c'est l'endroit où stationnent les patients en attente d'admission retardée ou en priorité basse. Ils sont sous la surveillance de l'équipe de la ZAO.

Le Déchoquage chirurgical

Au CHU de Lille, il fait partie des urgences, et il est géré par des anesthésistes urgentistes formés et habitués à la prise en charge des patients chirurgicaux les plus graves. C'est un trauma center qui accueille 24h/24 et 7j/7 des polytraumatisés, des polyblessés, des traumatisés crâniens graves avec troubles de la conscience ou des pathologies chirurgicales vasculaires ou infectieuses graves nécessitant une chirurgie immédiate. Les entrées y sont majoritairement faites avec une équipe mobile de réanimation et le médecin régulateur du SAMU a préparé l'arrivée avec l'anesthésiste. En fonction du dossier l'anesthésiste prendra les décisions nécessaires et pourra se faire assister par un neurochirurgien, un chirurgien viscéral (+/- vasculaire), un traumatologue, un ORL ou un chirurgien maxillo-facial.

Les patients admis dans cette unité peuvent y être opérés en urgence dans les blocs chirurgicaux attenants. Les praticiens disposent également de 9 lits dans lesquels ils peuvent surveiller leurs patients opérés. L'intérêt de ces lits d'hospitalisation étant la possibilité d'une prise en charge pluridisciplinaire, permettant à tous les spécialistes concernés de suivre l'évolution du patient sans le déplacer.

Bien entendu cette unité est pourvoyeuse de sujets potentiellement donneurs d'organes, et toute une organisation y existe à cet effet.

Par ailleurs et compte tenu de la gravité des patients, qui sont souvent jeunes, ce secteur bénéficie de la présence d'une psychologue qui prend en charge certaines annonces délicates.



Les urgences adultes

Les urgences adultes sont composées de 4 secteurs A,B,C et D construits et organisés sur le même principe et la zone E plus polyvalente peut servir de zone de « stockage », d'attente et de surveillance.

Les zones A,B,C et D ont été conçues pour que les soignants soient isolés du flux des accompagnants. De fait, les salles d'examens ont une double entrée. L'entrée interne ouvre sur le cœur du service où circulent, travaillent et sont postés les soignants. L'entrée externe, qui ne peut s'ouvrir que de l'intérieur, donne sur une coursive qui parcourt le tour du service et qui permet aux accompagnants d'attendre sans interférer avec la circulation des soignants et des patients. Cela permet également de garantir la confidentialité puisque l'accompagnant n'est jamais en contact avec un autre patient que son proche.

En zone A et B sont reçus les patients les plus lourds et notamment ceux arrivés avec une équipe mobile de réanimation ou SMUR. On y place également les entrées en admissions immédiates décrites plus haut et les alertes thrombolyse.

En zone C, sont admis les patients moins lourds relevant le plus souvent de la neurologie, de la rhumatologie, voire de la gériatrie.

Le zone D a servi plus récemment à organiser l'accueil des patients Sars-Cov-2, mais est habituellement polyvalente dans son utilisation, comme la zone C.

Chaque secteur est pourvu d'un médecin urgentiste, d'une infirmière, d'un aide-soignant, d'un interne et d'un étudiant hospitalier. Toutes les salles sont équipées d'un système de monitoring (fréquence cardiaque, pression artérielle, SpO2), mobilisable, et centralisé, à l'exception du box pour patient agité.

Les salles d'examens sont utilisées pour la mise en condition du patient, son examen clinique, les prélèvements sanguins, la réalisation des ECG, la mise en route des traitements et parfois des radiographies si le patient ne peut être déplacé. Lorsque les soins ou la surveillance le nécessitent le patient peut rester dans sa salle d'examen, mais idéalement il est placé dans des zones d'attentes secondaires placées dans le cœur du service. Ces zones permettent d'attendre un examen radiologique ou un bilan biologique.

Si au cours de son passage aux urgences l'état du patient se dégrade, il pourra être réorienté vers le déchoquage chirurgical, le déchoquage médical (réanimation) ou vers les urgences cardiologiques (Institut Cœur-Poumon). Dans les 2 premiers cas, le transfert est interne à l'hôpital Roger Salengro et le patient sera médicalisé par l'urgentiste ou le réanimateur vers sa destination. En cas d'orientation vers les Soins Intensifs cardiologiques, voire une autre réanimation de la métropole, c'est le SMUR de Lille qui transfère le patient.

Dans les autres cas, lorsque le dossier est complet et que l'on a le diagnostic ou une orientation diagnostique, le patient sera orienté de la façon suivante :

- Retour à domicile, par exemple pour une douleur thoracique atypique avec un examen clinique normal, 2 ECG non modifiés, une biologie normale avec absence d'élévation de la troponine ultrasensible et absence d'élévation des ddimères
- Hospitalisation dans un service de médecine ou de chirurgie non programmée, soit au CHU, soit dans un autre établissement. Le patient peut être amené en zone E dans l'attente de son transfert s'il est stable.
- Hospitalisation en Unité d'Hospitalisation de Courte Durée, soit pour parfaire et terminer la prise en charge, poursuivre la démarche diagnostique ou dans certains cas faute de place dans les services de soins aigus. Ce service est partagé entre les urgentistes et les chirurgiens. Un patient chirurgical peut y être surveillé en pré et en post opératoire, typiquement un syndrome douloureux en fosse iliaque droite avec diagnostic d'appendicite aigüe pourra y séjourner après avoir été opéré au bloc opératoire des urgences.
- Bloc opératoire.;
- Prise en charge sociale, par l'équipe d'assistants sociaux avec orientation adaptée.
- ...et parfois, malheureusement, le décès du patient.

Finalement le taux d'hospitalisation varie de 39% l'été à 43% l'hiver...

Le circuit court :

Le circuit court est une unité bien identifiée, qui permet d'éviter à des patients, dont le motif de recours est classiquement la petite traumatologie et la « bobologie » d'être mêlés au flux des patients lourds. Les critères d'admissions ont été décrits plus haut.

Il est ouvert de 8h00 à 23h00. On y dénombre 8 salles d'examens :

- 4 salles polyvalentes ;
- 1 salle de sutures ;
- 1 salle de « plâtres » ;
- 1 salle avec fauteuil ORL ;
- 1 salle avec fauteuil dentaire, utilisé par les internes de maxillo-faciale et en garde par les chirurgiens dentaires.



Cette unité est confiée à un médecin urgentiste junior, assisté par un interne en traumatologie, un étudiant hospitalier, une infirmière et une aide-soignante. Participent également à l'activité de ce service, sur appel, les ORL, les chirurgiens maxillo-faciaux, les chirurgiens viscéraux et l'équipe de psychiatrie.

L'objectif affiché est un passage le plus bref possible, idéalement sous les 2 heures. Cette unité peut absorber jusqu'à 90 passages par jour.

La plupart des patients retournent à domicile après leur prise en charge, mais il arrive qu'il y ait des réorientations vers les autres unités, notamment l'urgence adulte si la prise en charge nécessite un bilan biologique par exemple.

L'Unité d'Hospitalisation de Courte Durée – UHCD

Cette unité est définie administrativement et doit normalement être adossée à tout Service d'Accueil (et de Traitement) des Urgences. L'unité d'hospitalisation de courte durée (UHCD) est une unité d'hospitalisation non conventionnelle dont la mission est d'accueillir des patients pour une surveillance de courte durée ou en attente d'examens à visée diagnostic afin de sécuriser les décisions médicales.

Son dimensionnement n'est pas clairement défini, mais on estime qu'il faut 2 à 4 lits pour 10000 passages, ce qui au CHU de Lille correspondrait à 22 à 44 lits. Il y en a en réalité 24 et nous sommes donc dans la fourchette basse, mais cela a été compensé il y a quelques années par l'ouverture d'un service de post-urgence.

Classiquement on reconnaît 4 groupes de patients admissibles dans ce secteur :

- Groupe 1 : retour à domicile prévu dans les 24 heures
- Groupe 2 : mise en observation avant orientation
- Groupe 3 : en attente de lit d'hospitalisation conventionnelle disponible
- Groupe 4 : admission pour valorisation d'activité

Au CHU de Lille, c'est en même temps une extension du service des urgences et un véritable service d'hospitalisation.

15 lits y sont gérés par les urgentistes, 2 le matin et un l'après-midi. 9 lits sont gérés par les différentes équipes chirurgicales intervenant aux urgences en association avec les anesthésistes urgentistes. Le taux d'occupation y est régulièrement supérieur à 100% dans la mesure où des patients peuvent y occuper le même lit au cours d'une période de 24h00.

Finalement le service des urgences du CHU de Lille est un hôpital dans l'hôpital, avec des unités d'accueil, des unités de soins hyper aigus et aigus, un bloc opératoire et un plateau technique.



Les blocs opératoires

Les urgences sont dotées de 5 salles d'intervention dont 4 polyvalentes et une plus spécialisée pour les embolisations et la radiologie interventionnelle, pouvant fonctionner 24h/24 et 7jours/7.

Les salles polyvalentes servent à prendre en charge les polytraumatisés, toute la chirurgie viscérale, l'ORL d'urgence, la chirurgie maxillo-faciale d'urgence, la chirurgie thoracique, les interventions endoscopiques et la nuit les interventions gynécologiques.

La traumatologie n'est que rarement prise en charge aux urgences puisque les blocs traumatologiques sont positionnés à quelques mètres des blocs des urgences, sur le même niveau.

Urgences hors Roger Salengro

Certaines prises en charge en urgence se font malgré tout sur d'autres sites et c'est notamment le cas des urgences cardiologiques de l'Institut Cœur-Poumon qui est le voisin direct de l'hôpital Roger Salengro.

Compte tenu de l'histoire du CHU et du développement des Unités de Soins Intensifs Cardiologiques (USIC), l'hôpital cardiologique a accueilli depuis 1978 les urgences cardiologiques et c'est toujours le cas. La majorité des urgences cardiologiques y arrivent toujours directement et notamment les urgences coronaires. L'USIC permet de prendre en charge les infarctus du myocarde, les troubles du rythme cardiaque, les insuffisances cardiaques aiguës, les embolies pulmonaires et autres pathologies cardio-vasculaires.

C'est bien souvent après une prise en charge SAMU/SMUR que ces pathologies sont identifiées en pré-hospitalier. L'équipe pré-hospitalière gère la mise en condition, le début de traitement, voire la thrombolyse, la surveillance et le traitement des complications (troubles du rythme, arrêt cardiorespiratoire) des patients victimes d'un épisode coronarien aigu, d'un trouble du rythme ou d'un trouble de conduction. Dans ce cas, le patient arrive directement à l'USIC voire en salle de coronarographie interventionnelle.

Cependant, un certain nombre de patients cardiovasculaires arrivent aux urgences de l'Hôpital Roger Salengro, notamment les infarctus silencieux (par exemple chez le diabétique) et les embolies pulmonaires. Dans cette situation, la prise en charge initiale se fait aux urgences, l'angioscanner thoracique ou la scintigraphie pulmonaire V/P sont réalisés sur notre plateau technique et le patient est orienté secondairement en cardiologie. Le transfert de ces patients est systématiquement réalisé par une équipe du SMUR de Lille.



Toute l'urgence ophtalmologique est centralisée à l'hôpital Claude Huriez (accueil, soins d'urgences et bloc opératoire).

Il n'existe pas d'urgence de la main sur le site du CHU de Lille, type SOS mains, cette structure est localisée dans une ville très proche de Lille et son organisation relève d'une convention entre les 2 établissements. Le responsable en est un Professeur des Universités et Praticien Hospitalier du CHU de Lille. Les patients qui relèvent de cette structure et qui arrivent au CHU sont examinés par l'interne de traumatologie de garde et adressés à SOS mains pour la prise en charge chirurgicale.

CONCLUSION

Pour un établissement de la taille du CHU de Lille et compte tenu de son histoire, rassembler toutes ces urgences en 1 seul point était une gageure. La loi est claire ; il y a pour un établissement hospitalier une obligation de moyens, c'est-à-dire qu'un patient qui relève d'une spécialité doit systématiquement bénéficier de l'avis du spécialiste concerné s'il est disponible dans cet établissement. Cela peut nécessiter sur un campus de la taille de celle du CHU de Lille de réaliser un grand écart, mais finalement c'est presque ce qui a été fait et le service des urgences de Roger Salengro est théoriquement capable d'« Accueillir tout patient arrivant à l'hôpital pour des soins immédiats dont la prise en charge n'a pas été programmée, qu'il s'agisse d'urgences lourdes ou d'urgences ressenties » et cela 24h/24 et 7 jours/7. Ce qui fait de ces urgences une porte et une vitrine du CHU de Lille le jour. La nuit les urgences de l'hôpital Roger Salengro sont l'un de ces endroits dans lesquels la lumière reste toujours allumée et où s'exerce la fraternité entre les hommes, même au plus profond de la nuit...



REFERENCES

1. Biserte G. Histoire de la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Lille: Tome 1, 1975-1976, pp 75-86.
2. Biserte G. Histoire de la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Lille. Tome 2, 1976-1977, pp 129-137.
3. Gérard A. 100 Figures d'Antan : P 94 : le Professeur Oscar Lambret, chirurgien et administrateur. La Voix du Nord éd. Lille 2002.
4. Fourier A. Professeur Claude Huriez. LARC médical 1984, 4, vol. IV, 271-272.



De la maladie rénale chronique à l'insuffisance rénale terminale. Actualités sur la prise en charge.

B EBIKILI, MD.

Néphrologue.

Centre ECHO, Le Mans Michel-Ange.

Résumé

L'insuffisance rénale chronique (IRC) définie par la présence d'anomalies rénale structurelle ou fonctionnelle irréversible, dont le stade ultime est l'insuffisance rénale terminale, est souvent associée à des multiples complications, incluant notamment l'anémie, l'altération du métabolisme minéral osseux, l'acidose métabolique et à l'augmentation des événements cardiovasculaires. La base du traitement de l'insuffisance rénale chronique repose avant tout sur la prévention du développement et de sa progression ainsi que de ses complications. En raison des étiologies diverses et de l'incertitude dans la pathogénèse, les thérapies efficaces dans l'insuffisance rénale chroniques restent limitées. Dans ce travail, nous essayerons d'aborder les moyens de dépistage de la maladie rénale chronique, les principales étiologies, les facteurs qui contribuent à l'aggravation de l'insuffisance rénale chroniques, les recommandations pour améliorer les complications et enfin sur les nouvelles thérapeutiques pour ralentir la progression de l'insuffisance rénale chronique. En plus des bloqueurs du système rénine angiotensine qui ont démontré leur intérêt dans la maladie rénale chronique. Il faut signaler l'arrivée de nouvelles classes médicamenteuses et en particuliers celle des Gliflozines, utilisées seules ou association, dans l'arsenal thérapeutique permettant de ralentir davantage la progression de la maladie rénale chronique.

Abstract

Chronic Kidney disease (CKD), defined as the presence of irreversible structural or functional kidney damages, said the ultimate stage is terminal chronic kidney disease is often associated with multiple complications, including in particular, altered bone mineral metabolism, anemia, metabolic acidosis and increased cardiovascular events. The mainstay of treatment for CKD lies the prevention of development and progression of CKD as well as its complications. Due to the heterogeneous of CKD, efficacious therapies for CKD remain challenging. In this this work, we will try to approach the means of screening for Chronic Kidney Disease, the known factors that contribute to CKD development and progression, the recommended approaches for ameliorating CKD complications and finally on new therapeutic strategies to slow the progression of chronic kidney disease. In addition to renin-angiotensin system blockers, who have shown interest in chronic kidney disease, the arrival of new classes and in particular Gliflozins use alone or in combination in the therapeutic arsenicals can further slow the progression of chronic kidney disease.

1. INTRODUCTION

La prise en charge de la maladie rénale chronique (MRC) reste un enjeu majeur de santé publique. On estime à 850 millions le nombre de personnes dans le monde souffrant d'insuffisance rénale chronique (IRC), soit près d'un adulte sur dix, responsable de 1,2 millions de décès [1]. Le dépistage précoce de la MRC et une prise en charge optimale peuvent ralentir sa progression et éviter la survenue de complications surtout cardiovasculaires. Même si la prévalence de l'insuffisance rénale chronique et son impact sur la santé ont été principalement étudiés dans les pays économiquement développés, le fardeau de cette maladie est encore plus important dans les pays en développement [2]. Malgré cette reconnaissance de l'impact négatif de l'insuffisance rénale chronique sur les résultats de la santé, la prise de conscience de l'ampleur et les risques de cette maladie restent faibles au niveau de la population.

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est définie par une diminution progressive et irréversible du débit de filtration glomérulaire (DFG), qui reflète le fonctionnement rénal. Le DFG est estimé à partir de la créatininémie en utilisant l'équation « Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration » (CKD-EPI). Le seuil connu pour définir la baisse de DFG est $< 60 \text{ ml/mn}/1,73 \text{ m}^2$. [3]

L'insuffisance rénale chronique est diagnostiquée lorsque le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) est en dessous de $60 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ ou que le rapport albumine/créatinine urinaire (RAC) est supérieure ou égale à 30 mg/g pendant 3 mois ou plus. Au fur et à mesure que l'insuffisance rénale progresse, les soins de santé augmentent et la qualité de vie liée à la santé diminue.

En France, on estime à près de 5.6 millions, le nombre d'adultes atteints de maladie rénale chronique (MRC). Cette pathologie reste souvent silencieuse jusqu'à un stade avancé de la maladie, dont on distingue 5 stades (1 à 5). On parle d'insuffisance rénale chronique terminale lorsque le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) est en dessous de $15 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ (ou stade 5) et à ce stade, les reins ne sont plus capables d'assurer leurs fonctions et il faut préparer le patient au traitement de suppléance, par la dialyse ou la transplantation rénale.

En 2019, l'incidence globale de l'insuffisance rénale terminale en France s'établissait à 169 par million d'habitants soit 11437 nouveaux patients traités pour insuffisance rénale chronique terminale et la prévalence d'insuffisance rénale chronique terminale à 1355 par million d'habitant avec, 745/million traités par dialyse (soit 50501 patients) et 610/million porteurs d'un greffon rénal fonctionnel (soit 41374 patients) [4].



2. Quelles sont les différentes causes de l'insuffisance rénale chronique?

Les deux causes majeures responsables de l'insuffisance rénale chronique sont le diabète et l'hypertension artérielle (plus de 50% de cause d'insuffisance rénale terminale). Les autres causes étant représentées par les néphropathies primitives glomérulaires (en premier la néphropathie à dépôts mésangiaux d'immunoglobines A « IgA » ou maladie de Berger), les néphropathies héréditaires (polykystose rénale, syndrome d'Alport ...), les néphropathies d'origines infectieuses (infections VIH, pyélonéphrites chroniques ...) l'exposition prolongée aux médicaments néphrotoxiques (anti-inflammatoires non stéroïdiens « AINS », Lithium ...), mais aussi des néphropathies liées à l'exposition prolongée aux toxiques professionnels et environnementaux (plomb, mercure, cadmium..) [3, 4].

Les mêmes causes produisant les mêmes effets, au Congo avec une population de près de 6 millions d'habitants, on peut estimer l'incidence de l'insuffisance rénale chronique terminale, aux alentours de 1000 cas par an.

Avec un plateau technique insuffisant pour la prise en charge de patients au stade 5 (insuffisance rénale terminale) et l'accessibilité aux soins limitée, l'Afrique sub-saharienne paie un lourd tribut avec un taux de mortalité élevé [5].

3. Comment dépister une maladie rénale chronique.

Le dépistage d'une maladie rénale chronique se fait essentiellement par une prise de sang avec dosage de créatinine (avec calcul du DFG) et l'analyse d'urine à la recherche des marqueurs d'atteinte rénale particulièrement l'albuminurie et/ou une hématurie [6]. Cet examen de base peut être complété si nécessaire par une échographie rénale à la recherche d'anomalies morphologiques.

L'albuminurie comme marqueur de risque cardiovasculaire, est aussi un marqueur pronostique utilisé pour évaluer le risque d'évolution de la maladie rénale chronique. Sa mesure s'effectue à partir d'un échantillon d'urine prélevé à toute heure de la journée (préférentiellement les urines du matin). Le résultat transmis est le ratio albuminurie/créatininurie (RAC).

Trois catégories sont distinguées, conduisant à moins utiliser le terme de «microalbuminurie» :

- A1. Albuminurie normale : RAC < 3 mg/mmol (30 mg/g)
- A2. Albuminurie modérément augmentée : RAC entre 3 et 30 mg/mmol (30-300 mg/g)
- A3. Albuminurie augmentée : RAC > 30 mg/mmol (> 300 mg/g)



Le dépistage généralisé de la MRC n'est pas recommandé, mais plutôt ciblé sur des populations à risque à savoir, les diabétiques, les hypertendus traités ou non, les patients atteints de maladies cardiovasculaires athéromateuses, les insuffisants cardiaques, les patients suivis pour des maladies auto-immunes (lupus, vascularites, polyarthrite rhumatoïde...), les antécédents familiaux de maladie rénale avec insuffisance rénale évolutive, les patients avec traitements néphrotoxiques (AINS, chimiothérapie, Lithium), les patients exposés aux produits de contraste iodé, radiothérapie ciblant les reins, l'exposition aux métaux lourds (plomb, mercure, cadmium).

Le stade de la MRC (**Tableau 1**) est défini à partir du débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) et de la présence de marqueurs d'atteinte rénale [3, 6].

Stade	DFGe (ml/mn/1,73 m ²)	Définition
1	≥ 90 ml/mn	MRC avec DFG normale ou augmenté
2	Entre 60 et 89 ml/mn	MRC avec DFG légèrement diminué
3	Stade 3A entre 45 et 59 ml/mn Stade 3B entre 30 et 44 ml/mn	Insuffisance rénale chronique modérée
4	Entre 15 et 29 ml/mn	Insuffisance rénale chronique sévère
5	< 15 ml/min	Insuffisance rénale chronique terminale

Tableau 1 : Stade de la MRC selon le DFGe

Environ une insuffisance rénale chronique terminale sur deux est liée au diabète ou à l'hypertension artérielle (HTA) et pourrait être évitée par une meilleure prise en charge de ces deux pathologies. Les autres causes d'insuffisance rénale étant représentées par les glomérulopathies primitives, les néphropathies héréditaires, les causes infectieuses (pyélonéphrites et infections VIH) et les néphropathies d'origines indéterminées, dont une place non négligeable liée aux toxiques médicamenteux, professionnels et environnementaux.

Le dépistage annuel de la maladie rénale chronique de la population à risque est recommandé et comporte, la prescription d'un dosage sanguin de la créatinine et d'un dosage du rapport albuminurie/créatininurie (RAC). Le résultat de la créatininémie doit être transmis avec l'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFGe) selon la formule du CKD-EPI qui doit être corrigée en fonction de la « race » (en particulier chez des sujets noirs dont la valeur peut être sous-estimée).

4. Progression de la MRC vers l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT).

La progression de la maladie rénale chronique vers l'insuffisance rénale chronique terminale fait intervenir de nombreux facteurs pathogènes (**Tableau 2**). Ils peuvent être groupés en 3 voies physiopathologiques principales, celles concernant les anomalies du métabolisme, l'altération de l'hémodynamique rénale et l'inflammation [7]

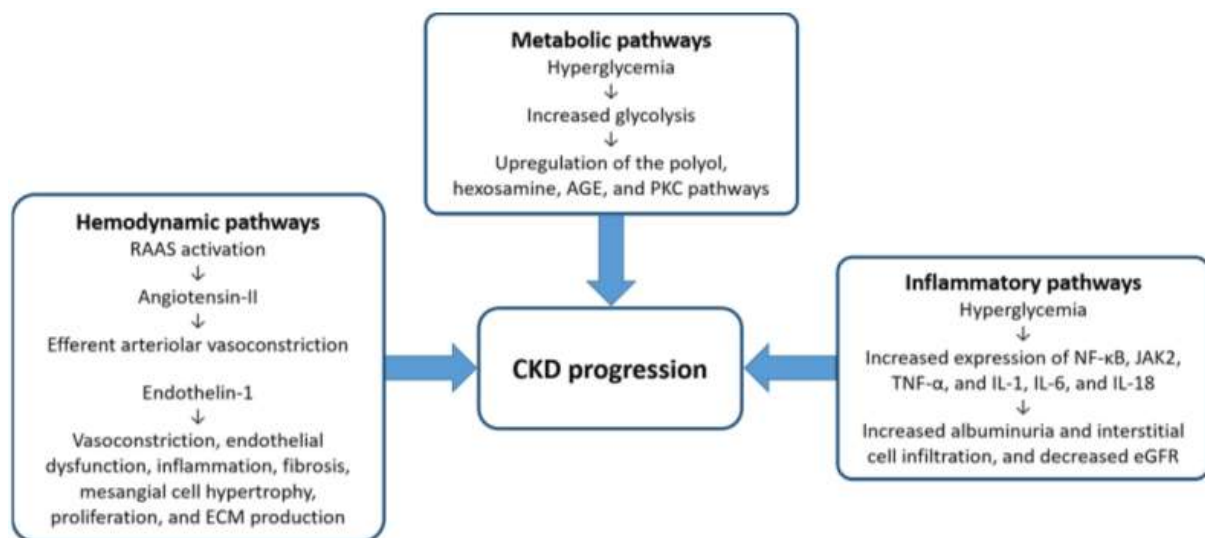


Tableau 2 : Facteurs incriminés dans la progression de la MRC vers l'IRC

Lorsque la maladie rénale chronique est connue, la progression de l'insuffisance rénale chronique doit être surveillée par l'évaluation au minimum annuelle du débit de filtration glomérulaire (DFG) et l'albuminurie. Des facteurs classiques (âge, sexe masculin, hypertrophie ventriculaire gauche, tabac, dyslipidémie, diabète, hypertension artérielle et inactivité) et moins classiques (anémie, dysfonction endothéliale, hyperuricémie, inflammation, stress oxydatif) sont maintenant bien identifiés comme responsables d'une perte de DFG. Avec l'âge, la perte physiologique de DFG est de 0.8 ml/mn/1,73m²/an. En fonction de la néphropathie, de l'importance de la protéinurie et des facteurs de progression, cette perte de DFG peut atteindre 5 ml/mn/1,73m²/an, définissant ainsi la progression rapide [8].

Le diabète est actuellement considéré comme la première cause d'insuffisance rénale chronique. Avec le développement des bloqueurs du système rénine angiotensine (SRA), l'albuminurie peut être largement réduite, voire absente. De fait, les données épidémiologiques récentes montrent que de plus en plus de diabétiques ont une baisse du DFG sans protéinurie, alors que la prévalence de la MRC chez les diabétiques (26% des patients) ne s'est pas modifiée depuis plusieurs années.

L'hypertension artérielle (HTA) peut induire une néphropathie, soit sous la forme d'une néphro-angiosclérose dite bénigne (avec dépôts hyalins au niveau des artéioles et une ischémie glomérulaire focale), soit sous la forme d'une HTA maligne avec une nécrose fibrinoïde, des images de thrombose et une glomérulosclérose étendue. Avec l'amélioration des traitements antihypertenseurs et notamment le blocage du SRA, la prévalence de l'HTA maligne a nettement diminué [9].

Chez des patients ayant une insuffisance rénale chronique, la prévalence d'une pathologie cardiovasculaire est 2 fois plus fréquente que dans la population générale. Ainsi la fibrillation auriculaire est observée chez 24% des insuffisants rénaux nord-américains et 51% des porteurs de ce trouble ont une insuffisance cardiaque. Cette prévalence élevée observée en insuffisance rénale chronique rend compte d'une mortalité cardiovasculaire atteignant 50% de la mortalité globale [10].

5. Comment ralentir aujourd'hui la progression de l'insuffisance rénale chronique.

Pour les patients diabétiques, le contrôle optimal de la glycémie ($HbA1c \leq 6.5\%$) est la cible thérapeutique pour ralentir la survenue de complications micro-angiopathiques. Dans l'étude ADVANCE, l'obtention de cette cible était associée à une réduction de 65% de la survenue d'une insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) sur 5 ans et de 30% le développement de la macro-albuminurie [11].

En ce qui concerne la pression artérielle, les cibles ne sont pas encore bien établies. Le collège américain de cardiologie recommande une pression artérielle systolique (PAS) inférieure à 130 mmHg et une pression artérielle diastolique (PAD) inférieure à 80 mmHg. Les KDIGO en se basant sur les résultats de l'essai SPRINT, invitent à cibler une PAS systolique inférieure à 120 mmHg en précisant que cette recommandation reste très incertaine. En pratique, il est raisonnable de cibler une PAS/PAD $\leq 130/80$ mmHg [12, 13].

En sus du traitement médicamenteux, les mesures hygiéno-diététiques restent importantes (apport de NaCl < 5 g/j, activité physique hebdomadaire d'au moins 150 minutes). Parmi les médicaments hypotenseurs, on doit privilégier en première intention des bloqueurs du SRA en association aux diurétiques si nécessaire pour atteindre la cible. Les inhibiteurs calciques seront introduits en 3ème ligne. Le Diltiazem ou le Vérapamil seront préférés en présence d'une albuminurie. En effet tout médicament qui réduit la protéinurie de 30% diminue de 24% le risque d'insuffisance rénale terminale quelle que soit la classe thérapeutique utilisée. Une baisse de 30% de l'albuminurie et une réduction du DFG de 0,5 à 1 ml/mn/1,73m²/an durant 2 à 3 ans sont d'ailleurs actuellement retenus comme critères intermédiaires d'efficacité dans des essais thérapeutiques par la FDA et l'Agence Européenne du médicament [14, 15].

Actuellement, il n'y a que 5 classes thérapeutiques qui remplissent ces critères, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA2 ou Sartans), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les agonistes du GLP1, le Finérénone parmi les antagonistes

des minéralocorticoïdes (non encore commercialisé en France) et enfin les inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose tubulaire (SGLT2-inh).

6. Focus sur les inhibiteurs de SGLT2 dans la maladie rénale chronique (MRC).

Trois études (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS et DECLARE-TIMI) réalisées avec des molécules différentes appartenant à la classe des inhibiteurs de SGLT2 ont montré une réduction du risque de progression de la MRC chez le diabétique de type 2 en plus de l'obtention d'une protection cardiovasculaire [16, 17, 18, 19].

Plus récemment, ces résultats ont été confirmés par deux études (CREDENCE et DAPA-CKD).

Dans l'essai CREDENCE, qui est une étude multicentrique chez des patients diabétiques albuminuriques (albuminurie entre 300 et 5000 mg/g de créatininurie) dont le DFG était compris entre 30 et 60 ml/mn/1,73 m², déjà traités par bloqueurs de système rénine angiotensine (IEC ou Sartan), la Canagliflozine à la posologie de 100 mg/j réduisait comparativement au Placebo, le risque de survenue d'un critère composite, associant insuffisance rénale terminale et doublement de la créatinine, respectivement de 32 et 40% [20, 21].

Dans l'essai DAPA-CKD, la Dapagliflozine (10 mg/j) diminuait également par rapport au placebo un critère composite rénal comparable. Dans ces 2 essais, le risque de développer une insuffisance rénale terminale (IRCT) durant la période de suivi était réduit d'environ 35 à 39%. Dans l'essai DAPA-CKD, pour la première fois on observait également une réduction de 31% de la mortalité globale dans le bras Dapagliflozine. Enfin, dans l'essai DAPA-CKD, 32.5% des patients n'étaient pas diabétiques. Ces données ont bien évidemment conduit les autorités de santé (FDA et l'agence européenne du médicament) à autoriser le recours à la Dapagliflozine pour le ralentissement de la progression de l'insuffisance rénale chronique du patient diabétique et le recours à la Dapagliflozine que le patient soit diabétique ou non, en présence d'une albuminurie d'au moins 300 mg par jour et un DFG ≥ 30 ml/mn pour la Canagliflozine et 25 ml/mn/1,73m² pour la Dapagliflozine.

De fait pour la première fois dans un essai randomisé contre placebo, une molécule en l'occurrence la Dapagliflozine a induit une amélioration significative de la survie probablement en réduisant d'une part les complications cardiovasculaires et d'autre part en ralentissant la progression de l'insuffisance rénale chronique [22, 23].

Au terme de cette revue générale, on voit clairement que la mise en place d'une néphroprotection efficace est maintenant possible. En sus du blocage du SRA, de la correction de l'acidose métabolique, de la maîtrise de la pression artérielle et d'une diététique adaptée, les inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose tubulaire (SGLT2-inh) apparaissent comme particulièrement efficaces pour retarder l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale [24, 25].



7. CONCLUSION

La maladie rénale chronique (MRC) reste un enjeu majeur de santé publique, car touche près d'un adulte sur 10. Son évolution peut rester longtemps silencieuse mais un dépistage précoce particulièrement chez des sujets à risque, est recommandé afin de mettre en place une prise en charge adaptée en fonction du stade et de ralentir sa progression.

En dehors des traitements standards pour la prise en charge des facteurs de risque (HTA, diabète) notamment, les bloqueurs de SRA, les antidiabétiques, l'association à la Dapagliflozine (FORXIGA) doit être recommandée en cas de dépistage de la maladie rénale chronique (MRC) dès la baisse du DFG à moins de 75 ml/min jusqu'à 25 ml/min et en présence d'une albuminurie quelque soit l'étiologie (diabétique ou non).

La prise en charge de la MRC doit être pluridisciplinaire impliquant à la fois Médecins généralistes, Néphrologues, Diabétologues, Cardiologues et Internistes.

L'orientation du patient en Néphrologie est recommandée dès le stade 3 de la MRC (DFG < 60 ml/mn) pour un suivi alterné et doit être demandée urgence, dès le stade 5 de la maladie (insuffisance rénale terminale) afin de programmer dès que nécessaire, le traitement de suppléance par dialyse ou transplantation rénale, en cas de confirmation du caractère irréversible.



REFERENCES

1. Jager KJ, Koversdy C, Lanham R et al, A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 millions individuals have kidney diseases. *Kidney International*. 2019 ; 96, 1048-1050.
2. Xie Y., Bowe B., Mokdad A. Analysis of the global burden of disease study highlights the global, regional, and national trends of chronic kidney disease epidemiology from 1990 to 2016. *Kidney International*, 2018, 94: 567-581.
3. Haute Autorité de Santé (HAS). Guide du parcours de soins-Maladie rénale chronique, juillet 2021.
4. Chouchoud C, Lassalle M. et al. Agence de Biomédecine : Rapport annuel du Réseau d'Epidémiologie et d'Information en Néphrologie (REIN), 2019.
5. Niang A., Faye M., Tall Ould A. et al, Néphrologie en Afrique subsaharienne : passé, présent, futur. *Néphrologie & Thérapeutique*, 2021 ; 17 : 37-44.
6. Levey A.S, Eckard K.U, Dorman N.M et al, Nomenclature for Kidney function and disease ; report of a Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2020; 97 : 1117-1129.
7. Thoth-Manikowsko S., Atta MG. Diabetic kidney disease. Pathophysiology and therapeutic target. *J Diabetes Res.*, 2015, 697010.
8. Hannan M., Ansari S., Meza N. et al, Risk factors for Chronic Kidney Disease (CKD) progression : Overview of findings from the CRIC Study. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2021 ; 16 (4) : 648-659.
9. Anderson AH. Yang W., Townsend RR et al, Time-updated systolic blood pressure and the progression of CKD : Finding from the Chronic Renal Insufficiency (CRIC) Study. *Ann. Int. Med*, 2015 ; 162 (4) : 258-265.
10. Jankowski J, Floege J, Fliser D, et al, Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease : Pathophysiological Insights and Therapeutic Options. *Circulation*, 2021; 143 (11) : 1157-1172.
11. Patel A., Mac Mahon S., Chalmers J. Effects of fixed combination of Perindopril and Indapamide on macrovascular and macrovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (The ADVANCE Trial). *Lancet*, 2007; 870 : 829-840.
12. Wright JT, Williamson JD, et al, A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-pressure Control (SPRINT study). *N Engl J Med* 2015; 373 : 2103-16.
13. Rossing P. Caramon M.L., Chan J.C.N et al, Executive summary of the KDIGO 2022 clinical : Praticte Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease : an update based on rapidly emerging new evidence. *Kidney Int*. 2022 ; 102 : 990-999.
14. Bhandari S., Mehta S., Khwaja A. et al, Renin angiotensin system inhibition in advanced chronic kidney disease *N Engl J Med*, 2022 ; 387 (22) : 2021-2032.

15. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D. et al, Effects of Losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med, 2001 ; 345 : 861-869.
16. Wanner C, Inzucchi SE, Zinman B et al, Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. N Engl J Med 2016; 375 : 323-334.
17. Tuttle, R.K, Levin A., Nangaku M., et al, Safety of Empagliflozin in patients with type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease : Pooled Analysis of Placebo-Controlled Clinical Trial. Diabetes Care, 2022 :1445-1452.
18. Mahaffey KW., Neal B, Perkovic et al, Canagliflozin for primary and secondary prevention of Events, (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study : CANVAS program). Circulation, 2018; 137 : 323-334.
19. Mosenson O, Wvott SD, Cahn A et al, Effects of Dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patient with type 2 diabetes :an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. Lancet Diabetes Endocrinol, 2019; 7(8) : 606-617.
20. Jardine MJ., Mahaffey KW, Neal B et al, The Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation (CREDENCE study). Am J Nephrol, 2017 ; 46 : 462-472.
21. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B et al, Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med, 2019; 38 : 2295-2306
22. Heerspink H. JL., Stefansson BV., Correa-Rotter R. et al, Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD). N Engl J Med, 2020 ; 383 : 1436-1446.
23. Chertow G.M., Vart P., Jongs N. Effects of Dapagliflozin in stage 4 Chronic Kidney Disease. J Am Soc Neph, 2021; 32 : 2352-2361.
24. Vart P., Vaduganathan M, Jongs N. et al, Estimated lifetime benefice of combinaned RAAS and SGLT2 inhibitor therapy in patients with albuminuric CKD without diabetes. Clin J Am Soc Nephrol, 2022 ; 17(12) : 1754-1762.
25. Provenzano M., Puchades MJ. Garofalo C., Jongs N. et al, Albuminuria lowering effect of Dapagliflozin, Eplerenone and their combination in patient with chronic kidney disease. A randomized crossover clinical trial. JASN, 2022 33(8) : 1569-1580.



Cas Clinique

Syndrome d'Austrian : une entité clinique rare.

Patrice BINUANI, MD.

Service de Chirurgie cardio-vasculaire
CHU d'ANGERS - 4, rue Larrey 49933 ANGERS cedex 9

Auteur correspondant : Docteur Patrice BINUANI - JPBinuani@chu-angers.fr

Résumé :

Le syndrome d'Austrian (SA) est une triade clinique comportant une pneumonie, une méningite et une endocardite à streptocoque pneumoniae. C'est une entité clinique rare mais sévère. Nous rapportons le cas d'un SA chez une femme de 68 ans avec une insuffisance mitrale sévère qui a fait l'objet d'une valvuloplastie mitrale chirurgicale avec succès. Nous soulignons l'intérêt d'un diagnostic précoce pour améliorer le pronostic.

Mots clés : Syndrome d'Austrian - Méningite - Endocardite mitrale - Valvuloplastie mitrale.

Summary:

Austrian syndrome (AS) is a clinical triad comprising pneumonia, meningitis and streptococcal pneumoniae endocarditis. It is a rare but severe clinical entity. We report the case of AS in a 68-year-old woman with severe mitral insufficiency who underwent successful surgical mitral valvuloplasty. We underline the interest of an early diagnosis to improve the prognosis.

Keywords: Austrian syndrome - Meningitis - Mitral endocarditis - Mitral valvuloplasty.



Le syndrome d'Austrian (SA) est une entité clinique rare décrite pour la première fois en 1957 par Robert Austrian [1], infectiologue américain spécialisé dans l'étude du *Streptococcus pneumoniae*. Il détaille ainsi le syndrome qui porte son nom comme entité avec une infection à pneumocoque associant une méningite, une pneumonie et une endocardite.

OBSERVATION

Nous rapportons le cas d'une patiente de 68 ans, hypertendue, avec une consommation d'alcool de 50cL/jour (non sevrée), un diabète de type II et une dyslipidémie.

Elle est admise en urgence avec un tableau de délire avec troubles de l'élocution dans un contexte d'hyperthermie à 39°C. Son état respiratoire se dégrade rapidement et nécessite une intubation orotrachéale et une ventilation mécanique avec un transfert en réanimation. Une méningo-encéphalite est alors diagnostiquée avec identification d'un *Streptococcus pneumoniae* dans le liquide céphalo-rachidien et des hémocultures poussant au même germe.

Une antibiothérapie par Cefotaxime à 300mg/kg est instituée pendant 24h associée à une corticothérapie par de la Dexaméthasone 10mg/6h. Ceci est relayé par de l'Amoxicilline par voie intraveineuse (IV) à 2g x 6/24h.

Elle présente également des arthrites septiques au poignet droit et à la cheville gauche, les ponctions articulaires s'avèrent stériles. Lors d'un passage en fibrillation atriale, elle fait un épisode de décompensation cardiaque sous la forme d'un œdème aigu du poumon qui sera d'évolution favorable sous ventilation non invasive et déplétion hydro-sodée. Les différents premiers examens échocardiographiques trans-thoraciques (ETT) et trans-oesophagiens (ETO) ne retrouvent pas de valvulopathie.

A 10 jours d'évolution, elle présente une nouvelle décompensation cardiaque associée à un souffle d'insuffisance mitrale. Cette fois l'ETT puis l'ETO révèlent une fuite mitrale de grade IV avec aspect en double jet ; l'un central et l'autre sur une perforation de la valve antérieure mitrale. Il existe une végétation appendue au versant atrial mesurant 15mm x 10mm. La valve aortique est remaniée sur la cuspe postérieure et on note un aspect de calcification ou végétation. Le ventricule gauche (VG) n'est pas dilaté et la fonction VG est conservée (FEVG=65%).

Le scanner cérébral ne montre pas de masse, ni de saignement intracrânien. L'écho-

doppler des troncs supra aortiques et la coronarographie ne montrent pas de lésion significative.

La patiente est transférée dans un centre de chirurgie cardiaque pour la prise charge de sa valvulopathie.

Le geste chirurgical est mené sous circulation extra-corporelle. L'inspection de la valve aortique ne retrouve pas de lésion significative, elle sera conservée. En revanche, sur l'orifice mitral, il existe une perforation de la valve postérieure de 5 x 12 mm en regard de la commissure postérieure (P3). Cette zone est remaniée avec sur le pourtour de la perforation des dépôts fibrineux évoquant des végétations. On note un début d'abcès sur des calcifications annulaires en regard. Les calcifications sont réséquées, la cavité est comblée par de la colle type Bioglue®, le tout étant recouvert par un patch de péricarde bovin. La zone bordante de la perforation est réséquée pour retirer les végétations et elle est fermée également par un patch de péricarde bovin. Le montage est consolidé par la mise en place d'un anneau prothétique type Carpentier EDWARS Physio II®. Le contrôle échographique per opératoire (ETO) post procédure montre un bon résultat de la réparation mitrale avec une absence de fuite significative.

Les suites en réanimation sont marquées par une insuffisance rénale aiguë rapidement résolutive sans nécessité d'hémodialyse. Une récurrence de son arthrite septique au poignet droit et à la cheville gauche résolutive sans besoin de geste invasif.

Enfin les prélèvements de portion de valve mitrale réséquée au bloc opératoire et envoyés en bactériologie reviennent tous positifs à *Streptococcus pneumoniae*.

Les suites ultérieures se sont révélées simples, la patiente rejoint son domicile à l'issue des 6 semaines d'antibiothérapie IV.

SUIVI POST OPERATOIRE

Le contrôle échographique réalisé à un an est parfaitement normal. Il est également réalisé à un an une tomographie par émission de positons qui montre à l'étage thoracique l'absence de foyer hyperfixant pathologique. Cela signe l'extinction du processus infectieux cardiaque.

La patiente est parfaitement réhabilitée sur le plan clinique et fonctionnel.



DISCUSSION

La particularité de cette observation a été la révélation chez cette patiente de plusieurs sites infectieux (pulmonaire, méningo-encéphalique, cardiaque et articulaire). Cela cadre bien avec les antécédents de la patiente à savoir une intoxication alcoolique importante qui a certainement entraîne une fragilité sur le plan immunologique pouvant faire le terreau de ce type de pathologie. L'alcoolisme est un facteur souvent retrouvé dans les cas publiés dans la littérature. Il y est décrit comme facteurs favorisant la survenue du SA, ainsi que la splénectomie, une hépatopathie ou la préexistence d'une pathologie cardiaque [2, 3, 4, 5].

Gonzalez-Juanatey [6] dans une revue de la littérature en 2006 retrouve 48 cas publiés de SA. Seules 16 observations comportaient des informations suffisamment complètes. Il relève que 7 cas sur 16 (43.7%) présentaient un alcoolisme. 10 patients sur 16 (62.5%) ont eu besoin d'un remplacement valvulaire chirurgical. Enfin, la mortalité était de 20%.

La notion de pluralité des sites infectieux peut être un facteur d'égarement et de retard du diagnostic des atteintes des autres sites.

Le pronostic aurait pu être compromis par un retard de diagnostic car plusieurs problématiques infectieuses se sont grevées sur cette patiente. La répétition des examens échographiques cardiaques particulièrement l'ETO a permis d'établir un diagnostic précoce des lésions valvulaires. Ce d'autant plus que la précocité de la prise en charge chirurgicale permet de ne pas tomber sur des lésions trop délabrantes. Ceci conduit à maximiser les chances de succès de la réparation valvulaire [5, 6]. En effet la possibilité d'une réparation valvulaire plus commune dans la prise en charge des valvulopathies mitrales est préférable à une chirurgie de remplacement valvulaire mitral. Ceci du fait de son impact sur la fonction ventriculaire gauche car l'appareil sous valvulaire est conservé lors de valvuloplastie. Cette préservation complète de l'appareil sous valvulaire qui ne peut pas se faire lors d'un remplacement va avoir un effet favorable sur la fonction ventriculaire. Ainsi à moyen terme une réparation valvulaire mitrale est bien meilleure sur le plan pronostic [7].



CONCLUSION

Il apparaît dans cette observation et celles rapportées dans la littérature que le SA est une entité clinique à laquelle il faut penser lors d'infections pneumococciques. Ainsi, il est crucial de faire le diagnostic précoce de l'atteinte cardiaque car de sa prise en charge rapide va souvent dépendre le pronostic.



REFERENCES

1. Austrian R. The syndrome of pneumococcal endocarditis, meningitis and rupture of the aortic valve. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 1956-1957;68:40-7.
2. Shin YI, Pappan N, Cedeno H, Stratidis J. Austrian syndrome: The deadly triad. 2020; 22: e00948.
3. Ono R, Kajiyama T, Takaoka H, Kobayashi Y. Austrian syndrome associated with mitral paravalvular pneumococcal abscess. *QJM.* 2021 Nov 5;114(7):529-530.
4. Watchmaker LE, Ley D, Caponi B. Austrian Syndrome - A Rare Clinical Triad. *WMJ.* 2021 Oct;120(3):244-246.
5. Poulsen JB, Moser C, Espersen K, Moller K. Austrian syndrome. *BMJ Case Rep.* 2011 Mar 3;2011.
6. Gonzalez-Juanatey C, Testa A, Mayo J, Gonzalez-Gay MA. Austrian syndrome: report of two new cases and literature review. *Int J Cardiol.* 2006 Apr 4;108(2):273-5.
7. Hendrix RJ, Bello RA, Flahive JM, Kakouros N, Aurigemma GP, Keaney JF, Hoffman W, Vassileva CM. Mitral Valve Repair Versus Replacement in Elderly With Degenerative Disease: Analysis of the STS Adult Cardiac Surgery Database. *Ann Thorac Surg.* 2019 Mar;107(3):747-753.



Manifestations urologiques de la maladie de Von Recklinghausen chez l'enfant.

Samia YACOUB, Karima DRIDER*

Service de Chirurgie pédiatrique.
Hôpital Victor Provo - Boulevard Lacordaire, 59100 Roubaix, France.

*** Correspondance** Dr. S. YACOUB. Service de Chirurgie pédiatrique - Hôpital Victor Provo -Boulevard Lacordaire, 59100 Roubaix

Téléphone : +33 3 20 99 31 92, **email** : samia.yacoub@ch-roubaix.fr

RESUME

L'atteinte urogénitale liée à la neurofibromatose de type I (NF1), autrefois appelée maladie de Von Recklinghausen, est rare chez l'enfant. Il s'agit d'une affection génétique liée à l'atteinte du gène *nf1* sur le chromosome 17 qui se transmet selon un mode autosomique dominant et se caractérise par une très grande variabilité de son expression clinique.

Nous rapportons deux cas avec dans le premier, survenu d'un neurofibrome plexiforme au niveau de la verge chez un enfant de 8 ans, et dans le second un schwannome paratesticulaire chez un enfant de 10 ans.

Mots clés : neurofibromatose ; neurofibrome plexiforme ; schwannome.

SUMMARY

Urogenital involvement related to neurofibromatosis type I (NF1), formerly known as Von Recklinghausen disease, is rare in children. It is a genetic condition linked to the impairment of the *nf1* gene on chromosome 17, it is transmitted according to an autosomal dominant mode and is characterized by a very great variability of its clinical expression.

We report two cases with, in the first case, a plexiform neurofibroma in the penis in an 8-year-old child, and in the second case a paratesticular schwannoma in a 10-year-old child.

Keywords: neurofibromatosis; plexiform neurofibroma; schwannoma.



1. INTRODUCTION

La NF1 est caractérisée par une très grande variabilité de son expression clinique, une atteinte multisystémique, des risques tumoraux et une évolution complètement imprévisible de la maladie.

L'atteinte urogénitale des phacomatoses est représentée habituellement par les tumeurs rénales, vésicales ou surrénaliennes [1] et sont surtout l'apanage de l'adolescent et de l'adulte [2]. Nous rapportons 2 cas de NF1 compliqués chez l'un d'un neurofibrome nodulaire de la verge, et chez l'autre d'un schwanome paratesticulaire.

2. OBSERVATION CLINIQUE

Observation 1 :

Un jeune garçon âgé de 8 ans, consulte pour tuméfaction de la verge évoluant depuis deux mois. L'examen retrouve des taches café au lait, disséminées sur le corps (**Figure 1**), des lentigines axillaires (**Figure 2**) et une formation arrondie, ferme déformant la verge (**Figure 3**), légèrement sensible. Un examen ophtalmologique a mis en évidence des nodules de Lish. Le diagnostic de maladie de neurofibromatose de type 1 est posé et dans ce contexte clinique, le diagnostic de neurofibrome de la verge est évoqué.

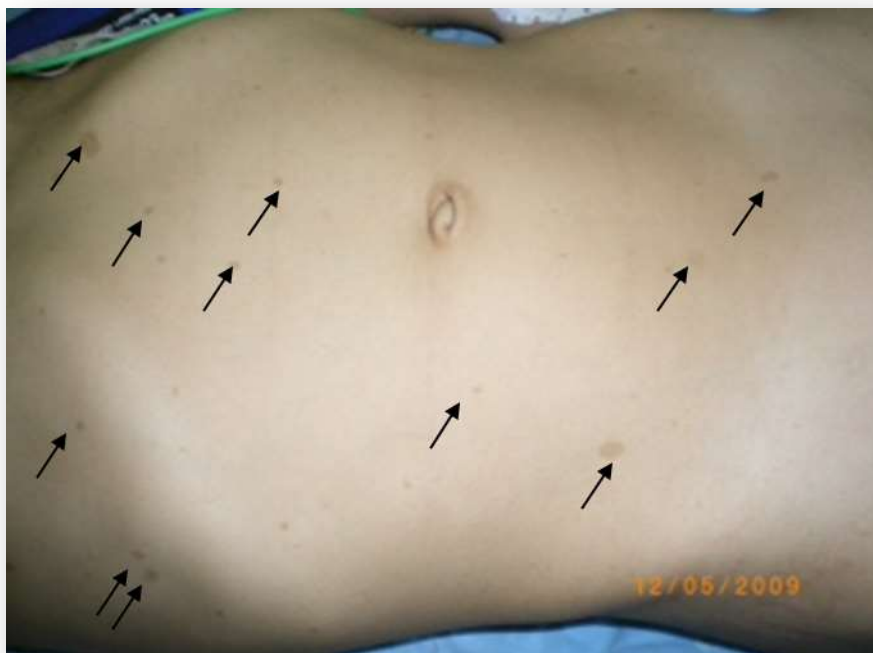


Figure 1. Taches café au lait indiquées par des flèches



Figure 2. Lentigine axillaire indiquée par la flèche



Figure 3. Déformation de la verge



Une indication chirurgicale a été retenue et le patient a bénéficié d'une exérèse chirurgicale de la tumeur (**Fig. 4A, 4B, 4C**). L'étude anatomopathologique de la pièce opératoire confirme le diagnostic de neurofibrome nodulaire.



Figure 4. (A) : Peropératoire, (B) : pièce opératoire, (C) : résultats post-opératoire

Observation 2

Un jeune garçon de 10 ans, connu porteur de NF1, est adressé par son médecin traitant pour une grosse bourse droite évoluant depuis 1 mois. L'examen clinique retrouve un patient en bon état général présentant un testicule droit augmenté de volume, dur à la palpation, non sensible, sans signes inflammatoires locaux.

L'échographie testiculaire avait mis en évidence une masse tumorale mesurant 25×48×30 mm, développée à partir des enveloppes testiculaires, avec une extension semi-circconférentielle. La lésion était hétérogène et richement vascularisée. Le diagnostic de sarcome paratesticulaire a été évoqué. Les dosages des marqueurs tumoraux : α -foetoprotéine et de b β HCG se sont révélés normaux. La radiographie du thorax est normale.

La tomodensitométrie abdomino-pelvienne est normale, ne révélant pas d'adénopathies, ni de métastases hépatiques.

Une orchidectomie par voie inguinale est réalisée et l'exploration découvre une tumeur paratesticulaire infiltrant le testicule sans envahissement local. L'histologie confirme la nature d'un schwannome.

3. DISCUSSION

La maladie de Von Recklinghausen ou (NF1) est la plus fréquente des phacomatoses avec une incidence d'environ un cas sur 3000 à 4000 naissances [1, 3, 4]. Il s'agit d'une phacomatose à pénétrance et expressivité variables, qui associe des lésions dysplasiques et

tumorales du neuroectoderme. Le gène de la NF1 a été localisé sur le chromosome 17 dans la région 17q11.2. En sécrétant la neurofibromine, protéine agissant sur le contrôle de la différenciation et de la prolifération cellulaire, le gène *nf1* agit en tant que gène suppresseur de tumeur chez les sujets normaux. Tandis, que chez les sujets atteints de NF1, le gène *nf1* serait probablement muté et favoriserait donc la survenue de tumeur. La pénétrance du gène est proche de 100 % à l'âge de 5 ans [1, 3]. À l'inverse des signes cardinaux dermatologiques, neurologiques et ophtalmologiques de la NF1, l'atteinte urogénitale est rare [1, 3, 4]. La vessie représente vraisemblablement l'organe le plus touché [8, 9].

Les signes cliniques de l'atteinte urinaire liée à la NF1 sont souvent de nature obstructive (dysurie – rétention aiguë d'urines) [8], avec parfois une hématurie [4]. Une urétéro-hydronephrose uni- ou bilatérale [3,4,9] peut révéler une atteinte urétérale ou vésicale. Celle-ci s'accompagne d'une dilatation des cavités rénales dans 50 % des cas. Toutefois, les troubles mictionnels rentrant dans le cadre de la NF1, peuvent être liés à des neurofibromes vertébraux [10], à une localisation tumorale pelvienne ou à une tumeur abdominale à extension pelvienne [3, 5, 6,7].

Les neurofibromes sont des tumeurs bénignes se développant le long des gaines nerveuses. Ils peuvent se développer également dans les plexus nerveux autonomes et les plexus périvasculaires des viscères tels que le tractus digestif, la vessie, le rein ou l'uretère. Les neurofibromes nodulaires sont décrits chez l'adulte dans 20% des cas et sont rares avant l'adolescence [3,10].

À côté des tumeurs malignes des gaines nerveuses, Il existe incontestablement une augmentation significative des risques de certains cancers (hémopathies, rhabdomyosarcomes, neuroblastomes) chez les patients atteints de NF1, qu'il s'agisse d'une forme familiale ou sporadique [6].

Les tumeurs malignes des gaines nerveuses constituent la principale complication de la NF1 à l'âge adulte. Elles se développent à partir des neurofibromes nodulaires isolés ou plexiformes ou des schwannomes [10, 12]. L'excision biopsie des lésions suspectes doit être réalisée sans délai. Leur incidence est de 4,6 à 5 % chez les patients ayant une NF1 contre 0,001% dans la population générale [7, 11, 12].

En dehors du traitement des manifestations cutanées qui constituent la demande prioritaire des patients, un suivi est nécessaire par la détection précoce des complications de la NF1. Pour les tumeurs bénignes, l'excision large avec un suivi s'impose.



4. CONCLUSION

Les neurofibromes nodulaires au même titre que les schwanomes sont des complications largement décrites dans la NF1. Néanmoins nous rapportons 2 observations de présentations inhabituelles, concernant aussi bien l'âge de survenue que la localisation tumorale.

Les manifestations urogénitales liées à la NF1 sont peu fréquentes et mal connues. La morbidité et la mortalité sont liées à la survenue de tumeurs, dont le traitement reste parfois aléatoire compte tenu de la multiplicité des lésions et de leur tendance à récidiver et à dégénérer.



REFERENCES

1. Baronej G, Massad A, Parrott TS, Broeckel BH, Woodard JR. Symptomatic tumors affecting the urinary tract in children with neurofibromatosis. *Journal of Urology* 1995 ; 154 : 1516–1517.
2. Villette A, Brun B, Le Manh C, Lacombe D, Chateil J-F. Imagerie des phacomatoses chez l'enfant *EM Cardiologie*. 2009 ; 31-625-A-10.
3. Pinson S, Wolkenstein P. La neurofibromatose 1 ou maladie de Von Recklinghausen mise au point. *La revue de médecine interne* 2005 ; 26 : 196-215
4. Brooks PT, Scally JK. Bladder neurofibromas causing ureteric obstruction in Von Recklinghausen's disease. *Clin Radiol* 1985 ; 36 : 537-8.
5. Mizuo T, Ando M, Azima J, Ohshima H, Yamauchi A. Manifestation of mictional disturbance in four cases of Von Recklinghausen's disease. *Hinyokika Kyo* 1987 ; 33 (1) : 125-132.
6. Winfield HN, Catalona WJ. An isolated plexiform neurofibroma of the bladder. *Journal of Urology* 1985 ; 134 : 542–3.
7. Rink RC, Mitchell ME. . Genitourinary neurofibromatosis in childhood. *Journal of Urology* 1983 ; 130 : 1176–9.
8. Morelli G. Transperitoneal biopsy leads to the diagnosis of genitourinary neurofibromatosis in association with congenital malformation of the urinary tract. *Eur Urol* 1996 ; 29 : 491–3.
9. Hintsa A, Lindell O, Heikkila P. Neurofibromatosis of the bladder. *Scand J Uro Nephrology* 1996 ; 30 : 497-9.
10. Ameer A, Touiti D, Jira H, El Alami M, Ouahbi Y, Abbar M. Aspects urogénitaux et néphrologiques de la maladie de Von Recklinghausen. À propos de deux observations et d'une revue de la littérature *Annales d'urologie* 2003 ; 37 : 150–4.
11. Burton EM, Schellhammer PF, Weaver DL, Woolfitt RA. Paraganglioma of urinary bladder in patient with neurofibromatosis. *Urology*. 1986 ; 27 : 550–2.
12. Yonemura S, Okuno T, Yamada Y, Uchida Y, Arima K, Yanagawam M, Kawamura J. Bladder cancer associated with Von Recklinghausen's disease: a case report. *Hinyokika Kyo* 1997 ; 43 (8) : 585-8.



Hypercalcémie hypocalciurique.

Shaema HASSANAL, MD.

Service de Pédiatrie,
Hôpital Victor Provo, Centre Hospitalier de Roubaix
11-17 boulevard Lacordaire, Roubaix 1 Cedex

RESUME

L'hypercalcémie hypocalciurique familiale est une cause d'augmentation du taux de calcium circulant en rapport avec une mutation du gène du récepteur de calcium. Un cas clinique est rapporté pour en souligner les particularités.

SUMMARY

Familial hypocalciuric hypercalcemia is a cause of increased circulating calcium levels related to a mutation of the calcium receptor gene. A clinical case is reported to highlight its particularities.



1. INTRODUCTION

L'hypercalcémie définie par un excès de calcium dans le sang peut être observée à tout âge de la vie. Selon les tranches d'âge au diagnostic, les symptômes et les étiologies en sont extrêmement variables [1, 2, 3]. Différentes affections génétiques entraînant une hypercalcémie ont été identifiées [2, 4, 5]. L'Hypercalcémie hypocalciurique familiale constitue l'une d'entre elles, chez l'enfant. Nous en rapportons un cas clinique.

2. OBSERVATION CLINIQUE

Un garçon naît à 40 semaines d'aménorrhées au terme d'une grossesse de déroulement normal. A la naissance, il pèse 2700g, mesure 47cm et son périmètre crânien est de 34 cm. A l'âge de 15 mois, il bénéficie d'un bilan sanguin pour difficultés alimentaires qui met en évidence une hypercalcémie à 110 mg/l. A l'âge de 18 mois, un bilan de contrôle confirme l'hypercalcémie à 115 mg/l avec une phosphorémie basse à 29 mg/l et une calciurie inférieure à 50 mg/l. Depuis cet âge, il est suivi pour une hypercalcémie asymptomatique.

A l'âge de 25 mois, il a été hospitalisé pour une otite moyenne aiguë droite. Son bilan met en évidence une anémie à 9,7 g/dl d'hémoglobine modérément microcytaire à 71 pμ3. Son dosage de calcémie était à 106 mg/l.

Il est revu en consultation à 27 mois. Il est plutôt en forme, scolarisé en deuxième année d'école maternelle. Son examen clinique est satisfaisant avec toutefois un transit intestinal caractérisé depuis quelques jours par une diarrhée aiguë d'origine virale. Il pèse 15 kg 800, mesure 107,5 cm, son envergure est de 103 cm et son périmètre crânien de 49 cm. L'indice de corpulence est calculé dans les valeurs basses de la normale à 13,7. Sa tension artérielle est à 100/60 mm de mercure (Hg). Sa fréquence cardiaque est à 92/minute. L'examen bucco-dentaire est normal, mais il se plaint de douleurs buccales lors des prises de repas chauds ou d'aliments durs et la maman a constaté un saignement gingival intermittent. Il ne présente cependant aucune carie dentaire.

Ce garçon est revu en consultation à l'âge de 3 ans. Il pèse 16 kg, mesure 110,2 cm. Sa tension artérielle est à 95/55 mm Hg. Son examen clinique est normal avec en particulier, un état bucco-dentaire parfait. La calcémie mesurée 2 mois auparavant était encore élevée à 114,4 mg/l associée à une phosphorémie plutôt basse à 32 mg/l, des CPK normales à 205 U/l et une créatinine normale à 3,9 mg/l (cf **tableau1**).

Paramètres	2 ans	3 ans	unités	normes
Calcium	117	117,3	mg/l	88-101
Phosphore	30	28,8	mg/l	34-62
Phos. alcalines	248	242		195-411
Parathormone	44	46	pg/ml	14-72
25HD3	28.4		Ng/ml	30-60
Calcium urinaire	< 50	< 50	mg/l	

Tableau 1 : Bilans réalisés à l'âge de 2 et 3 ans

Aucun traitement n'est envisagé pour cette hypercalcémie persistante, qui est considérée comme une variante biologique sans complication particulière. Un bilan de contrôle réalisé 6 mois plus tard a montré une persistance de l'hypercalcémie à 115 mg/l avec un dosage concomitant de la parathormone normal.

Agé de 5 ans, il est de nouveau reçu en consultation pour surveillance de cette hypercalcémie. Son état clinique reste correct et il ne présente aucune plainte particulière. Cette hypercalcémie d'allure chronique sans explication notable, conduit à rechercher des anomalies plus rares et en particulier à explorer des pistes génétiques. (**Tableau 2**)



Leucocytes	20,28	giga/l	5,50 - 15,50
Hématies	4,24	téra/l	3,90 - 5,30
Hémoglobine	9,6	g/dl	11,5 - 12,5
Hématocrite	29,5	%	34,0 - 40,0
V.G.M.	69,6	fl	75,0 - 87,0
T.G.M.H.	22,6	pg	24,0 - 30,0
C.C.M.H.	32,5	%	30,0 - 36,0
Plaquettes	424	giga/l	150 - 400
Poly. neutrophiles	77,1	%	
Poly. Neutro. abs.	15,64	giga/l	1,50 - 8,50
Poly. éosinophiles	0,0	%	
Poly. Eosino. abs.	0,00	giga/l	0,00 - 0,50
Poly. basophiles	0,1	%	
Poly. Baso. abs.	0,02	giga/l	0,00 - 0,20
Lymphocytes	12,4	%	
Lymphocytes abs.	2,52	giga/l	2,00 - 8,00
Monocytes	10,4	%	
Monocytes abs.	2,11	giga/l	0,20 - 0,80
Sodium	132	mEq/l	136 - 145
Potassium	3,6	mEq/l	3,5 - 5,1
Chlore	99	mEq/l	99 - 109
Bicarbonates	26,5	mEq/l	20,0 - 29,0
Urée	0,15	g/l	0,20 - 0,42
Créatinine	3,5	mg/l	1,8 - 5,2
Sérum albumine	30,4	g/l	34,0 - 52,0
Protéines (plasma)	72,9	g/l	65,0 - 84,0
Calcium	105,9	mg/l	89,0 - 101,0
Bilirubine totale	7,7	mg/l	2,0 - 10,0
Phos. alcalines	149	U/l	202 - 485
Gamma GT	21	U/l	9 - 19
SGPT (ALT)	25	U/l	8 - 32
SGOT (AST)	37	U/l	9 - 45
CRP	136	mg/l	0,00 - 3,0
Diurèse (litre)	1 miction		
Calcium urinaire	15	mg/l	

Tableau 2 : Bilan à 5 ans

Ainsi ce bilan complémentaire a mis en évidence une mutation du gène du récepteur du calcium (Ca SR). En effet, il a été identifié une mutation hétérozygote du gène Cas R avec remplacement de la cystéine 198 par une tyrosine Cys198Tyr et remplacement de l'alanine 986 par une sérine Ala986Ser. Il s'agit d'une double hétérozygotie dans l'exon 7. Son dernier dosage de calcémie était à 106 mg/l.



Ce jeune garçon présente donc une hypercalcémie avec hypocalciurie par mutation double hétérozygote du récepteur du calcium, sans complication particulière, qui nécessite une surveillance clinique et biologique. Le diagnostic d'hypercalcémie hypocalciurique familiale est retenu au vu de cette anomalie génétique. Au cours de ces tableaux d'hypercalcémie, il existe habituellement une hypocalciurie qui permet d'éviter les dépôts calciques sur les reins.

Le jeune patient est revu en consultation à l'âge de 6 ans et 9 mois. Il est scolarisé en cours préparatoire. Il garde un appétit sélectif et restrictif. Ce jour, il pèse 17 kg 800, mesure 1 m 18, ce qui correspond à un indice de corpulence de 12,8 à la limite inférieure des valeurs normales. L'examen clinique est sans particularité. La tension artérielle est de 100/60 mm de Hg. La calcémie reste élevée à 126,5 mg/l avec une phosphorémie à 28 mg/l. Ceci est lié à une hyperparathyroïdie habituelle dans ce syndrome, sachant en effet que les mutations du récepteur du calcium sont parfois associées à des hypercalcémies marquées dues à une hyperparathyroïdie vraie de l'enfant. La surveillance clinique et biologique est poursuivie.

La maman au sein d'un nouveau couple parental, a donné naissance à une petite fille eutrophique sans anomalie de dosage du calcium. Celle-ci est informée que la petite sœur issue d'un deuxième couple parental pouvait éventuellement être porteuse d'une mutation hétérozygote. Il est donc proposé lors de bilans sanguins ultérieurs d'effectuer des dosages de calcémie et de phosphorémie.

3. DISCUSSION

Le diagnostic étiologique des hypercalcémies chez l'enfant repose sur une démarche incluant différents dosages : parathormone, phosphorémie, protéides sériques, vitamine D et calciurie [3]. Ceci permet de distinguer les hypercalcémies PTH dépendantes ou indépendantes. Ainsi, en fonction de ces paramètres, différentes causes d'hypercalcémie peuvent être identifiées : hypercalcémie néonatale, hypercalcémie hypocalciurie familiale, hyperparathyroïdie primaire ou secondaire, intoxication ou hypersensibilité à la vitamine D, syndrome de Williams et Beuren, hyperthyroïdie, syndrome de Janssens, granulomatose, cancers et les causes iatrogènes [1, 2, 3].

Les avancées génétiques ont permis un approfondissement de la compréhension et de la prise en charge des hypercalcémies d'origine génétique.

Notre patient présente une mutation Ca SR, anomalie génétique responsable d'une hypercalcémie, dont la fréquence d'au moins 1/78000 dans la population générale, est probablement sous-estimée du fait du caractère habituellement asymptomatique de l'hypercalcémie. Cette forme fait partie des hypercalcémies familiales bénignes aussi désignées hypercalcémies hypocalciuriques familiales. Elle est le plus souvent liée à une mutation inhibitrice du récepteur du calcium (CaR codé par le gène Ca SR sur le chromosome 3), définissant l'hypercalcémie hypocalciurique familiale de type 1. Cette

mutation est de transmission autosomique dominante mais notre patient était porteur d'une double hétérozygotie, responsable des perturbations du taux de calcium.

Le CaR est situé au pôle basolatéral des cellules parathyroïdiennes et des cellules de la branche ascendante large de l'anse de Henle dans le rein. Le CaR permet de moduler la production et la sécrétion de parathormone (PTH), ainsi que la calciurie, en fonction de la calcémie. Ainsi, en cas d'élévation de la calcémie, la production de PTH doit s'effondrer et la calciurie s'élever, afin de maintenir la calcémie dans les taux normaux. En cas de mutation inhibitrice de CaR, il existe une hypercalcémie associée à un taux de parathormone inadapté (normal ou élevé), comme au cours d'une hyperparathyroïdie primaire modérée, mais aussi une calciurie anormalement basse au vu de l'hypercalcémie.

Des mutations des gènes GNA11 et gène AP2S1 ont été identifiées. Ces anomalies impliquées dans la transduction du message calcium à la cellule sont responsables respectivement des hypercalcémies hypocalciuriques familiales de type 2 et 3 [3].

Des hypercalcémies en lien avec une sensibilité accrue à la vitamine D, dans l'hypercalcémie idiopathique infantile de type 1 ou de type 2, avec implication des gènes CYP24A1, SLC34A1) ont été décrites dans la littérature [5].

L'hyperparathyroïdie primaire caractérisée par une hypersécrétion d'hormone parathyroïdienne (PTH) se traduit par une autonomie de la glande parathyroïdienne. Cette forme représente la cause la plus fréquente d'hypercalcémie dans la population générale avec une incidence annuelle estimée à 34 à 120 cas pour 100 000 individus. Ces hypersécrétions de PTH résultent, pour 85% des cas d'adénomes, pour 10 à 15% d'hyperplasies, et pour 1 à 5% de carcinomes des glandes parathyroïdiennes [1, 4].

Les adénomes peuvent être uniques, rarement associés à des formes familiales ou multiples souvent associés à des mutations diverses [2]. Les lésions hyperplasiques multiglandulaires sont associées à une cause génétique dans plus de 25% des cas.

Les carcinomes d'origine génétique dans 10 à 20% des cas se forment par évolution d'adénomes multiples et concernent le gène CDC73/HRPT2 [5].

Environ 5% de ces lésions parathyroïdiennes survenant dans un contexte sporadique s'inscrivent dans un contexte familial, avec plusieurs présentations cliniques, histo-pathologiques et génétiques possibles [2].

En effet, Il a été rapporté des tumeurs parathyroïdiennes intégrées à un tableau syndromique complexe incluant des poly-endocrinopathies tumorales, rattachables à des néoplasies endocriniennes multiples (NEM), telles que la NEM1, impliquant le gène MEN1, la NEM2A, le gène RET et la NEM4, le gène CDKN1B ou encore à un syndrome d'hyperparathyroïdie familiale-jaw tumor syndrome (HPT-JT), impliquant aussi le gène CDC73/HRPT2 [5].

Les formes secondaires sont en rapport avec un stimulus chronique de la sécrétion de PTH, tel est le cas de l'insuffisance rénale chronique [1, 2].

Plus récemment, des mutations des gènes codant des inhibiteurs de kinases cycline-dépendantes (CDKN1A, CDKN2B, et CDKN2C), codant respectivement les protéines p21,

p15 et p18 ont été considérées comme responsables d'hyperparathyroïdies primaires familiales [3].

La prise en charge d'une hypercalcémie varie selon la cause et la sévérité des symptômes. Selon une enquête réalisée auprès de 227 praticiens (néphrologues, réanimateurs et urgentistes) exerçant dans 11 pays francophones, les traitements les plus fréquemment mis en place en première intention en soins intensifs pour une hypercalcémie sont l'expansion volémique (99 %), les bisphosphonates (83 %), les diurétiques de l'anse (19 %) et la calcitonine (13 %). L'épuration extra-rénale (EER) n'est réalisée en première intention que dans 2 % [6, 7]. Le traitement chirurgical est indiqué en cas de cause endocrinienne ou tumorale [6]. Les pathologies cancéreuses sont l'objet de prise en charge par chirurgie et/ou radiothérapie et/ou chimiothérapie.

Pour une prise en charge optimale des patients atteints d'hyperparathyroïdies, il est important de distinguer les différentes causes génétiques et de prendre en compte les caractéristiques histopathologiques des lésions parathyroïdiennes. Ces informations sont nécessaires aussi bien avant une décision de parathyroïdectomie, que pour le suivi biologique post chirurgical ou l'évaluation du risque de récurrence [1].

Concernant l'hypercalcémie hypocalciurique familiale, la réalisation d'une parathyroïdectomie subtotale est souvent décevante. Les tableaux cliniques étant souvent asymptomatiques, un traitement médicamenteux n'est pas systématiquement indiqué. Dans notre observation seule une surveillance clinico-biologique a été entreprise en l'absence de symptomatologie clinique.



REFERENCES

1. Boisen IM, Mos I, Lerche-Black EM, Juul A, Bräuner-Osborne H, Blomberg Jensen M. Heterozygous Mutation (Q459R) in the Calcium-Sensing Receptor Gene Causes Familial Hypocalciuric Hypercalcemia 1 (FHH1). J Clin Endocrinol Metab 2020 Apr 1; 105(4): dgz205.
2. CORMIER Catherine. Hypercalcémie génétique. Revue du Rhumatisme 2019 ; 86 (2) : 162-169.
3. Mallet E. Hypercalcémie. Arch Pédiatr 2017. Pas à pas en pédiatrie.
4. Brigitte Delemer. Mise au point : Anomalie du calcium. Hyperparathyroïdie primaire : diagnostic et pièges. MECD janvier 2017. JNDES 2017.
5. Odou MF, Coppin L, Cardot Bauters C, Vanthygem MC. Génétique de l'hypercalcémie. Septembre 2020, Vol 81, Num 4, pp 137-137.
6. Mousseau C, Arrestier R, Serre J, Chaibi K, Braconnier A, Hocine A, Lanot A, Bobot M. Prise en charge de l'hypercalcémie sévère : résultats de l'enquête de pratique des médecins francophones MeCALICA. Néphrologie & Thérapeutique 2022 ; 18 (5) : 388.
7. Doalto C, Maiter D. Prise en charge thérapeutique complexe d'un adénome parathyroïdien ectopique : à propos d'un cas clinique et revue de la littérature. Louvain Med 2016 ; 135 (3) Numéro spécial 13e Congrès UCL d'Endocrino-Diabétologie : 182-187.



Contacts

Pour tout contact avec la revue adresser votre courriel à l'adresse mail suivante :

lalettremedicaleducongo@gmail.com

Les membres du comité de rédaction peuvent être contactés de façon individuelle aux adresses suivantes :

✉ **Rédacteurs en chef :**

Pôle chirurgical : Dr Jean Patrice Binuani
Pôle médical : Dr Patrice Serge Ganga-Zandzou

JPBinuani@chu-angers.fr
psgangazandzou@hotmail.com

✉ **Responsable de la publication :**

Dr Richard Bibi.

cesarhyve@yahoo.fr

✉ **Responsable de la communication**

Dr Florian Diakabana.

flodiak@hotmail.fr



