

UNIVERSITE DE STRASBOURG  
FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

ANNEE : 2018

N° : 152

THESE  
PRESENTEE POUR LE DIPLOME DE  
DOCTEUR EN MEDECINE  
Diplôme d'Etat  
Mention D.E.S. de Dermatologie et Vénérologie

PAR

Guillaume HAZEMANN

Né le 16 mars 1989 à Strasbourg

**LA CALCIPHYLAXIE : ETAT DES CONNAISSANCES ET  
SERIE DE CAS ALSACIENS**

Président du jury : Monsieur le Professeur Bernard CRIBIER  
Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Antoine MAHE



## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

*En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*

*Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.*

*Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.*

*Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*

## Remerciements

### **A Monsieur le Professeur Bernard Cribier,**

Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse. Je vous remercie de m'avoir guidé tout au long de mon internat avec bienveillance et transmis votre savoir. Je vous remercie également pour votre confiance et je suis très honoré de débiter d'ici peu un clinicat au sein de votre service. Je vous prie d'accepter l'expression de mon plus profond respect et le témoignage de ma sincère reconnaissance.

### **A Monsieur le Professeur Dan Lipsker,**

Je vous suis très reconnaissant pour votre enseignement pendant ces années d'internat. Je vous remercie de m'avoir permis de bénéficier de votre grande expérience et de vos connaissances. Je suis ravi de pouvoir faire partie de votre équipe deux ans de plus. Veuillez croire en ma respectueuse gratitude.

### **A Monsieur le Docteur Antoine Mahé,**

J'aimerais vous remercier pour la confiance que vous m'avez accordée en me proposant ce travail. Merci pour vos conseils, votre patience et votre soutien. Je vous remercie également pour le semestre passé dans votre service où j'ai beaucoup appris. Permettez-moi de vous exprimer toute mon estime.

**A Monsieur le Professeur Bernard Goichot,**

Je vous remercie de m'avoir accueilli dans votre service durant mon premier semestre d'internat. J'ai pu me familiariser avec mon nouveau statut d'interne et poursuivre ma formation grâce à votre bienveillance et celle de votre équipe. Vous m'avez fait l'honneur de vous intéresser à mon travail et d'avoir accepté de le juger. Je vous adresse mes considérations les plus respectueuses.

**A Monsieur le Professeur Dominique Stéphan,**

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail et d'y apporter votre expérience. Je vous remercie également de m'avoir accueilli en tant qu'externe, ce fut mon premier stage de médecine et mon premier aperçu du fonctionnement hospitalier. J'en garde un excellent souvenir. Je vous adresse l'expression de ma vive reconnaissance.

**A mes maîtres de stage,**

Je remercie l'ensemble des médecins des services de Médecine Interne à Hautepierre, d'Hématologie à Hautepierre, de Dermatologie à Mulhouse et à Colmar. Je vous suis reconnaissant de m'avoir intégré pleinement à vos équipes, de m'avoir enseigné votre savoir avec gentillesse et pédagogie.

J'exprime au Docteur Tortel et à son équipe ma sincère reconnaissance. Ils m'ont permis de faire mes premiers pas en dermatopathologie afin d'être mieux armé pour ma pratique future clinique et dermatopathologique. Je les remercie également pour leur bonne humeur et leur soutien qui m'ont permis de rédiger ce travail plus sereinement.

Merci à Marie, Chloé et Ghislaine pour leur encadrement lors de mon semestre en dermatologie à Colmar, leur enthousiasme et leur pédagogie. J'ai passé un semestre très formateur à vos côtés.

#### **A l'équipe de la Clinique Dermatologique de Strasbourg,**

Un grand merci aux Docteurs Scrivener, Mitcov, Lenormand et Engel pour la transmission de vos connaissances, votre aide, vos conseils et votre disponibilité. Je suis heureux de pouvoir travailler à vos côtés deux années de plus.

Je remercie également Carine pour son aide du mardi après-midi avec une gentillesse et une bonne humeur qui la caractérisent.

Catherine, Laurence et Chloé je vous remercie pour ces semestres d'encadrement et de formation. J'ai adoré travailler à vos côtés. Vous m'avez beaucoup appris. Catherine, j'aurais beaucoup aimé que tu restes à la Clinique encore un moment, cela sera étrange sans toi. Laurence, je suis content de pouvoir te côtoyer et profiter de tes connaissances et de ton expérience encore quelques mois.

Merci à l'ensemble de mes co-internes de dermatologie : Julie, Elodie, Céline, Laure, Marine, Camille, Emma, Antoine, Alison, Morgane et Flavie, avec qui j'ai passé d'excellents semestres.

Apprendre à vos côtés fut un plaisir. Merci pour votre aide, votre soutien et votre gentillesse. Je suis heureux de continuer à vos côtés et j'espère que nous resterons en relation pendant tout le reste de notre vie, au minimum professionnelle, qui ne fait que débiter.

Je remercie également chaleureusement Fanny et Raphaëlle, avec qui je n'ai pas eu la chance de travailler, mais qui ont toujours fait preuve d'une grande bienveillance à mon égard et qui ont su me soutenir, me prodiguer de bons conseils et m'apporter leur aide notamment pour la rédaction de ce travail.

Alice, je n'ai pas eu l'occasion de travailler avec toi pour le moment, mais nous avons deux ans pour nous rattraper. Je suis content de partager ces années de clinicat avec toi.

Je remercie l'équipe soignante et les secrétaires de la Clinique qui m'ont accueilli avec gentillesse et bienveillance. Merci pour votre collaboration et votre soutien. C'est un plaisir de poursuivre deux années à vos côtés.

#### **A mes autres co-internes,**

Marie-Caroline, Pierre-Marie, Leslie, Marie-Pierre, Matthieu, Dorine et Marie, j'ai passé d'excellents semestres à vos côtés. J'aurais beaucoup aimé en passer d'autres.

#### **Aux équipes soignantes,**

Un grand merci aux équipes soignantes de Médecine Interne à Hautepierre, d'Hématologie à Hautepierre, de Dermatologie à Mulhouse et à Colmar pour leur accueil bienveillant et chaleureux. Ce fut un plaisir de travailler à vos côtés.

**A ma famille et à Maxime,**

Je vous suis très reconnaissant pour votre soutien indéfectible et votre patience. Tout aurait été bien plus difficile sans vous.

**A mes amis,**

A Marion, à laquelle je fus greffé toutes les années de la P2 au début de l'internat et à laquelle je promets une amitié sans fin.

A la seconde Marion, avec laquelle nous avons partagé de si bons moments et que je n'espère ne jamais perdre.

A Anouk et Julien, avec qui il est si bon de se détendre.

A l'ensemble de mes amis, qui, fidèles, sont présents à chaque occasion et qui me soutiennent.

## Table des matières

<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>20</b>
<b>PREMIERE PARTIE : CONNAISSANCES ACTUELLES SUR LA CALCIPHYLAXIE</b> <b>.....</b>	<b>21</b>
I. CLASSIFICATION .....	21
II. PATHOGENESE .....	22
<i>A) Un processus biphasique.....</i>	<i>22</i>
<i>B) Déséquilibre entre facteurs anti et pro-calcifiants .....</i>	<i>25</i>
<i>C) Le rôle clé des cellules musculaires lisses vasculaires.....</i>	<i>26</i>
<i>D) La participation des cellules endothéliales .....</i>	<i>27</i>
<i>E) L'implication du tissu adipeux.....</i>	<i>27</i>
<i>F) Une prédisposition génétique.....</i>	<i>28</i>
<i>G) Le rôle des anti-vitamine K.....</i>	<i>28</i>
<i>H) L'hypercoagulabilité.....</i>	<i>29</i>
III. EPIDEMIOLOGIE.....	29
<i>A) Incidence et prévalence.....</i>	<i>29</i>
<i>B) Facteurs de risque.....</i>	<i>31</i>
1) Anomalies du métabolisme phosphocalcique chez les insuffisants rénaux chroniques .....	33
2) Facteurs démographiques .....	33
3) Comorbidités .....	34
4) Iatrogénie .....	35
IV. DIAGNOSTIC.....	36

<i>A) Manifestations cliniques</i> .....	36
<i>B) Histologie</i> .....	43
<i>C) Explorations biologiques</i> .....	48
<i>D) Explorations radiologiques</i> .....	50
<i>E) Diagnostics différentiels</i> .....	51
1) Panniculite calcifiante.....	54
2) Ulcère artériel.....	54
3) Angiodermite nécrotique.....	55
4) Pyoderma gangrenosum.....	56
5) Vasculites nécrosantes.....	56
6) Vasculopathies thrombosantes.....	57
a) Nécrose cutanée aux AVK.....	59
b) Vasculopathie livédoïde.....	60
c) Syndrome des anticorps antiphospholipides (SAPL).....	61
V. PRONOSTIC.....	62
VI. TRAITEMENT.....	63
<i>A) Prise en charge multidisciplinaire</i> .....	63
<i>B) Analgésie</i> .....	63
<i>C) Gestion des plaies</i> .....	64
<i>D) Elimination des facteurs de risque</i> .....	66
1) Correction des anomalies du métabolisme phosphocalcique.....	66
2) Gestion du traitement anticoagulant.....	67
<i>E) Modalités de dialyse et transplantation</i> .....	68
<i>F) Agents pharmaceutiques</i> .....	69

1) Thiosulfate de sodium .....	69
2) Autres.....	71
a) Biphosphonates.....	71
b) Activateur tissulaire du plasminogène.....	71
c) Vitamine K.....	72
<b>DEUXIÈME PARTIE : PATIENTS ET MÉTHODES.....</b>	<b>73</b>
I. TYPE DE L'ETUDE ET INCLUSION DES CAS .....	73
II RECUEIL DES DONNEES.....	74
III) STATISTIQUES.....	76
<b>TROISIEME PARTIE : RESULTATS .....</b>	<b>77</b>
I. RESULTATS CONCERNANT L'ENSEMBLE DE LA POPULATION .....	77
<i>A) Données épidémiologiques.....</i>	<i>77</i>
<i>B) Comorbidités, traitements associés et facteur déclenchant .....</i>	<i>79</i>
1) Fonction rénale et cas de calciphylaxie urémique .....	79
2) Cas de calciphylaxie non urémique.....	80
3) Surpoids et obésité.....	81
4) Diabète et hypertension artérielle.....	81
5) Hypoalbuminémie .....	81
6) Anticoagulation par anti-vitamine K et autres traitements.....	81
7) Cirrhose, néoplasie, hémopathie, maladies auto-immunes et autres .....	82
8) Facteur déclenchant .....	82
<i>C) Description clinique.....</i>	<i>82</i>
<i>D) Description histologique.....</i>	<i>83</i>

<i>E) Description radiologique</i> .....	86
1) Radiographie.....	86
2) Scintigraphie osseuse au Technetium 99 marqué.....	86
3) Echographie doppler artériel des membres inférieurs .....	86
<i>F) Explorations biologiques</i> .....	87
1) Bilan phosphocalcique.....	87
2) Bilan auto-immun.....	88
3) Bilan de coagulation et de thrombophilie.....	88
<i>G) Traitements</i> .....	89
1) Antalgie .....	89
2) Traitements locaux .....	90
3) Gestion du traitement anticoagulant.....	90
4) Contrôle du métabolisme phosphocalcique.....	91
5) Dialyse.....	92
6) Thiosulfate de sodium .....	92
7) Gestion des autres facteurs de risque de calciphylaxie et autres traitements .....	93
<i>H) Evolution</i> .....	93
1) Ensemble des cas.....	93
2) Arrêt des AVK.....	96
3) Cas traités par parathyroïdectomie .....	96
4) Cas traités par détersion chirurgicale.....	96
5) Cas traités par oxygénothérapie hyperbare.....	97
6) Cas traités par thiosulfate de sodium.....	97

II) COMPARAISON DES CAS AVEC UNE ATTEINTE DISTALE ISOLEE A CEUX AVEC UNE ATTEINTE PROXIMALE OU MIXTE .....	99
<i>A) Données épidémiologiques</i> .....	99
<i>B) Facteurs de risque et comorbidités</i> .....	99
<i>C) Manifestations cliniques</i> .....	101
<i>D) Aspects histologiques</i> .....	101
<i>E) Explorations radiologiques</i> .....	102
<i>F) Traitement</i> .....	103
<i>G) Evolution</i> .....	104
III) COMPARAISON DES CAS DE CALCIPHYLAXIE UREMIQUE ET NON UREMIQUE.....	106
<i>A) Données épidémiologiques</i> .....	106
<i>B) Facteurs de risque, comorbidités et facteurs déclenchants</i> .....	106
<i>C) Données cliniques</i> .....	107
<i>D) Données histologiques</i> .....	108
<i>E) Description radiologique</i> .....	109
<i>F) Traitement</i> .....	110
<i>H) Evolution</i> .....	111
IV) COMPARAISON DES CAS SELON LE CENTRE DE RECRUTEMENT .....	113
<i>A) Données épidémiologiques</i> .....	113
<i>B) Facteurs de risque, comorbidités et facteur déclenchant</i> .....	113
<i>C) Manifestations cliniques</i> .....	114
<i>D) Aspects histologiques</i> .....	115
<i>E) Explorations radiologiques</i> .....	116
<i>F) Traitement</i> .....	117

<i>G) Evolution</i> .....	117
<b>QUATRIEME PARTIE : DISCUSSION .....</b>	<b>118</b>
I) METHODES .....	118
<i>A) Point forts de notre étude</i> .....	118
<i>B) Limites de notre étude</i> .....	118
II) COMPARAISON DE L'ENSEMBLE DE NOS CAS AVEC LES DONNEES DE LA LITTERATURE... 119	
<i>A) Données épidémiologiques</i> .....	119
<i>B) Facteurs de risque</i> .....	119
1) Fonction rénale et cas de calciphylaxie urémique .....	119
2) Cas de calciphylaxie non urémique.....	120
3) Surpoids ou obésité.....	121
4) Diabète.....	121
5) Hypoalbuminémie .....	122
6) Anticoagulation par anti-vitamine K .....	122
7) Cirrhose, néoplasie, hémopathie, maladie auto-immune et autres .....	123
8) Facteur déclenchant .....	124
<i>C) Description clinique</i> .....	124
<i>D) Description histologique</i> .....	126
<i>E) Description radiologique</i> .....	128
1) Radiographie.....	128
2) Scintigraphie osseuse au Technetium 99 marqué.....	128
3) Echographie doppler artério-veineuse des membres inférieurs.....	129
<i>F) Bilan biologique</i> .....	129
1) Bilan phosphocalcique.....	129

2) Bilan auto-immun.....	130
3) Bilan de coagulation et de thrombophilie.....	130
<i>G) Traitement.....</i>	<i>133</i>
1) Antalgie .....	133
2) Traitements locaux .....	134
a) Détersion chirurgicale et greffe de peau.....	134
b) Oxygénothérapie hyperbare.....	134
3) Gestion du traitement anticoagulant.....	135
4) Contrôle du métabolisme phosphocalcique.....	136
5) Modalités de dialyse et transplantation .....	138
6) Thiosulfate de sodium .....	139
7) Gestion des autres facteurs de risque de calciphylaxie et autres traitements .....	142
a) Diminution des injections sous-cutanées.....	142
b) Renutrition.....	142
c) Antibiothérapie .....	142
d) Autres.....	143
<i>H) Evolution.....</i>	<i>143</i>
1) Ensemble des cas.....	143
2) Cas traités par parathyroïdectomie .....	145
3) Cas traités par détersion chirurgicale.....	146
4) Cas traités par thiosulfate de sodium.....	146
III) COMPARAISON DES CAS AVEC UNE ATTEINTE DISTALE ISOLEE A CEUX AVEC UNE ATTEINTE PROXIMALE OU MIXTE ET AUX DONNEES DE LA LITTERATURE CONCERNANT L'ANGIODERMITE NECROTIQUE.....	148

<i>A) Comparaison des cas avec une atteinte distale isolée à ceux avec une atteinte proximale ou mixte.....</i>	<i>148</i>
<i>B) Comparaison des cas avec une atteinte distale isolée aux données de la littérature concernant l'angiodermite nécrotique.....</i>	<i>149</i>
1) Concept d' « artériolosclérose sous cutanée ischémique ».....	149
2) Données épidémiologiques, facteurs de risque, comorbidités et facteur déclenchant .....	150
3) Manifestations cliniques .....	151
4) Aspects histologiques .....	152
5) Traitement.....	152
6) Pronostic .....	153
IV) COMPARAISON DES CAS DE CALCIPHYLAXIE UREMIQUE ET NON UREMIQUE .....	154
<i>A) Données épidémiologiques, facteurs de risque et comorbidités .....</i>	<i>154</i>
<i>B) Données cliniques, histologiques et radiologiques.....</i>	<i>154</i>
<i>C) Traitements .....</i>	<i>155</i>
<i>D) Evolution.....</i>	<i>155</i>
V) COMPARAISON DES CAS SELON LE CENTRE DE RECRUTEMENT .....	157
<i>A) Données épidémiologiques, facteurs de risque et comorbidités .....</i>	<i>157</i>
<i>B) Données cliniques, histologiques et radiologiques.....</i>	<i>157</i>
<i>C) Traitements .....</i>	<i>158</i>
<i>D) Evolution.....</i>	<i>158</i>
<b>CINQUIEME PARTIE : PROPOSITIONS DIAGNOSTIQUES ET</b>	
<b>THERAPEUTIQUES.....</b>	<b>159</b>
I) PROPOSITIONS DIAGNOSTIQUES.....	159

<i>A) Comorbidités et facteurs de risque</i> .....	159
<i>B) Critères cliniques</i> .....	159
<i>C) Critères histologiques</i> .....	160
<i>D) Critères radiologiques</i> .....	160
<i>E) Stratégie diagnostique</i> .....	161
<i>F) Critères diagnostiques</i> .....	162
II) PROPOSITIONS THERAPEUTIQUES .....	165
<b>CONCLUSIONS</b> .....	<b>168</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>172</b>

## **Liste des illustrations**

Figure 1. La pathogenèse de la calciphylaxie .....	24
Figure 2. Lésions précoces de calciphylaxie : livédo ramifié à grandes mailles non fermées	37
Figure 3. Lésions tardives de calciphylaxie : ulcère nécrotique à bordures livédoïdes .....	38
Figure 4. Forme proximale de calciphylaxie : nécroses à bordures livédoïdes de l'abdomen et livédo ramifié des cuisses .....	39
Figure 5. Forme distale de calciphylaxie : ulcère nécrotique et livédo ramifié à grandes mailles non fermées de la face postérieure de la jambe .....	40
Figure 6. Forme distale de calciphylaxie : nécrose pénienne .....	41
Figure 7. Forme mixte de calciphylaxie : ulcères nécrotiques à bordures érythémateuses de la fesse et de la face postérieure de la jambe controlatérale .....	42

Figure 8. Dépôts calciques dans la paroi des vaisseaux de petit calibre hypodermiques et sur les cadres adipocytaires en hématoxyline-éosine.....	44
Figures 9 et 10. Dépôts calciques dans la paroi des vaisseaux dermo-hypodermiques de petit et moyen calibre en hématoxyline-éosine (figure de gauche) et avec la coloration Von Kossa (figure de droite).....	45
Figure 11. Dépôts calciques sur les cadres adipocytaires en coloration Von Kossa .....	45
Figure 12. Scintigraphie osseuse : Hyperfixation des parties molles des membres inférieurs prédominant en regard des lésions cutanées .....	51
Figures 13, 14 et 15. Fibres élastiques des septums hypodermiques fragmentées et calcifiées en coloration hématoxyline-éosine (figure du haut gauche), Von Kossa (figure du haut droite) et orcéine (figure du bas) .....	85
Figure 16. Courbe de Kaplan-Meier pour l'ensemble de la population .....	94
Figure 17. Courbe de Kaplan-Meier pour la population sans les patients ayant refusé la dialyse .....	95

## Liste des tableaux

Tableau 1. Facteurs de risque identifiés de calciphylaxie.....	32
Tableau 2. Explorations biologiques à réaliser lors de suspicion de calciphylaxie .....	49
Tableaux 3 et 4. Etiologie des ulcères et des hypodermites .....	52
Tableau 5. Diagnostic différentiel des nécroses .....	53
Tableau 6. Classification des vasculopathies thrombosantes .....	58
Tableau 7. Application des critères diagnostiques à nos cas de calciphylaxie .....	78
Tableau 8. Evolution des cas traités ou non par thiosulfate de sodium .....	98

Tableau 9. Facteurs de risque et comorbidités des formes distales de calciphylaxie et de celles avec des lésions proximales.....	100
Tableau 10. Manifestations cliniques des formes distales de calciphylaxie et de celles avec des lésions proximales.....	101
Tableau 11. Aspects histologiques des formes distales de calciphylaxie et de celles avec des lésions proximales.....	102
Tableau 12. Traitements des formes distales de calciphylaxie et de celles avec des lésions proximales.....	104
Tableau 13. Evolution des formes distales de calciphylaxie et de celles avec des lésions proximales.....	105
Tableau 14. Facteurs de risque et comorbidités des cas de calciphylaxie urémique et non urémique .....	107
Tableau 15. Manifestations cliniques des cas de calciphylaxie urémique et non urémique..	108
Tableau 16. Aspects histologiques des cas de calciphylaxie urémique et non urémique .....	109
Tableau 17. Traitements des cas de calciphylaxie urémique et non urémique.....	111
Tableau 18. Evolution des cas de calciphylaxie urémique et non urémique .....	112
Tableau 19. Facteurs de risque et comorbidités des cas de calciphylaxie selon le centre de recrutement .....	114
Tableau 20. Manifestations cliniques des cas de calciphylaxie selon le centre de recrutement .....	115
Tableau 21. Aspects histologiques des cas de calciphylaxie selon le centre de recrutement	116
Tableau 22. Evolution des cas de calciphylaxie selon le centre de recrutement .....	117
Tableau 23. Explorations biologiques à réaliser à chaque suspicion de calciphylaxie.....	162

## INTRODUCTION

La calciphylaxie, appelée également artériolopathie calcifiante (1), est une entité considérée comme rare et de mauvais pronostic, caractérisée par la calcification de la paroi des petits et moyens vaisseaux du derme et de l'hypoderme ce qui aboutit à leur occlusion et la constitution de lésions cutanées nécrotiques très douloureuses. Le pronostic des patients atteints de calciphylaxie est réservé (2–4). Cette entité affecte surtout les patients souffrant d'une insuffisance rénale chronique terminale (3,5), lesquels ont très fréquemment des calcifications extra-squelettiques qui ne rentrent pas toutes dans le cadre de la calciphylaxie. La calciphylaxie se rencontre également chez des patients souffrant d'une insuffisance rénale chronique débutante (3,5), d'une insuffisance rénale aiguë (6) ou transplantés (7,8), et beaucoup plus rarement chez des patients avec une fonction rénale normale (9,10).

Les premiers cas de calciphylaxie décrits dans la littérature datent des années soixante (11). Ces dix dernières années, le nombre d'écrits à ce sujet a fortement augmenté témoignant d'un intérêt nouveau ou retrouvé pour cette pathologie. Cependant, nos connaissances concernant la physiopathologie, les facteurs de risque et l'histoire naturelle de la calciphylaxie restent limitées, et les études contrôlées sur ce sujet sont trop rares.

Dans ce travail nous allons d'abord nous intéresser à l'état des connaissances sur la calciphylaxie. Ensuite, nous étudierons une série de 37 cas survenus en Alsace entre les années 2000 et 2018. Puis nous comparerons les formes distales à celles avec des lésions proximales, les formes survenant lors d'une insuffisance rénale à celles normo-urémiques. Enfin, nous

comparerons nos données à celles de la littérature, et notamment celles concernant l'angiodermite nécrotique, un des principaux diagnostics différentiels.

## **PREMIERE PARTIE : CONNAISSANCES ACTUELLES SUR LA CALCIPHYLAXIE**

### **I. Classification**

Le terme de calciphylaxie a été employé pour la première fois par Selye en 1961 (12) pour désigner des nécroses cutanées causées par des dépôts calciques tissulaires chez des rats qu'il avait exposés à un agent « sensibilisant » (insuffisance rénale, parathormone, vitamine D, sels de calcium...) et à un facteur « précipitant » (injections, traumatisme, glucocorticoïdes...). Il avait utilisé ce terme par analogie à l'anaphylaxie. Par la suite, certains auteurs ont rapproché de ces expérimentations animales les nécroses cutanées, liés aux dépôts calciques vasculaires et tissulaires, survenant chez les insuffisants rénaux chroniques terminaux souffrant d'hyperparathyroïdie secondaire (11). Plus tard, le mécanisme allergique semblant exclu, le terme d'artériolopathie calcifiante urémique a été proposé car rendant mieux compte des observations histologiques (1). Cependant, de nombreux auteurs préfèrent tout de même utiliser la dénomination initiale de « calciphylaxie » (13) qui reste la plus largement utilisée dans la littérature encore aujourd'hui.

Plus récemment, le même tableau anatomoclinique a été observé chez des patients avec une fonction rénale normale ou avec une insuffisance rénale chronique débutante. On parle dans ce cas d'artériolopathie calcifiante, ou de calciphylaxie, non urémique.

Les lésions de calciphylaxie peuvent être proximales, affectant des zones riches en tissu adipeux comme l'abdomen, la poitrine, les fesses ou les cuisses, ou distales (jambes, orteils, doigts ou pénis). Ces lésions peuvent être ulcérées ou non. Chez les insuffisants rénaux chroniques terminaux, les lésions sont proximales dans 70 à 80% des cas (2,14) contre 50% chez les patients non insuffisants rénaux chroniques terminaux (9,14).

## II. Pathogenèse

Comme nous l'avons déjà mentionné, Selye et al. ont créé le terme calciphylaxie en étudiant le mécanisme de calcifications métastatiques chez des rats en les exposant à une phase de « sensibilisation » avec de fortes doses de vitamine D ou de parathormone, puis à un facteur « précipitant » comme des injections intraveineuses ou intrapéritonéales de sels de fer ou de protéines (12). Ces observations faites chez l'animal diffèrent en plusieurs points du tableau anatomoclinique nommé calciphylaxie chez l'homme. En effet, lors de ces expérimentations animales, les rats n'ont pas développé de calcifications des artères ou des artéioles alors que des calcifications diffuses des tissus mous étaient observées. Une mue s'est produite chez ces rats avec un remplacement des tissus mous calcifiés par un revêtement cutané sain, ce qui n'est absolument pas observé chez l'homme.

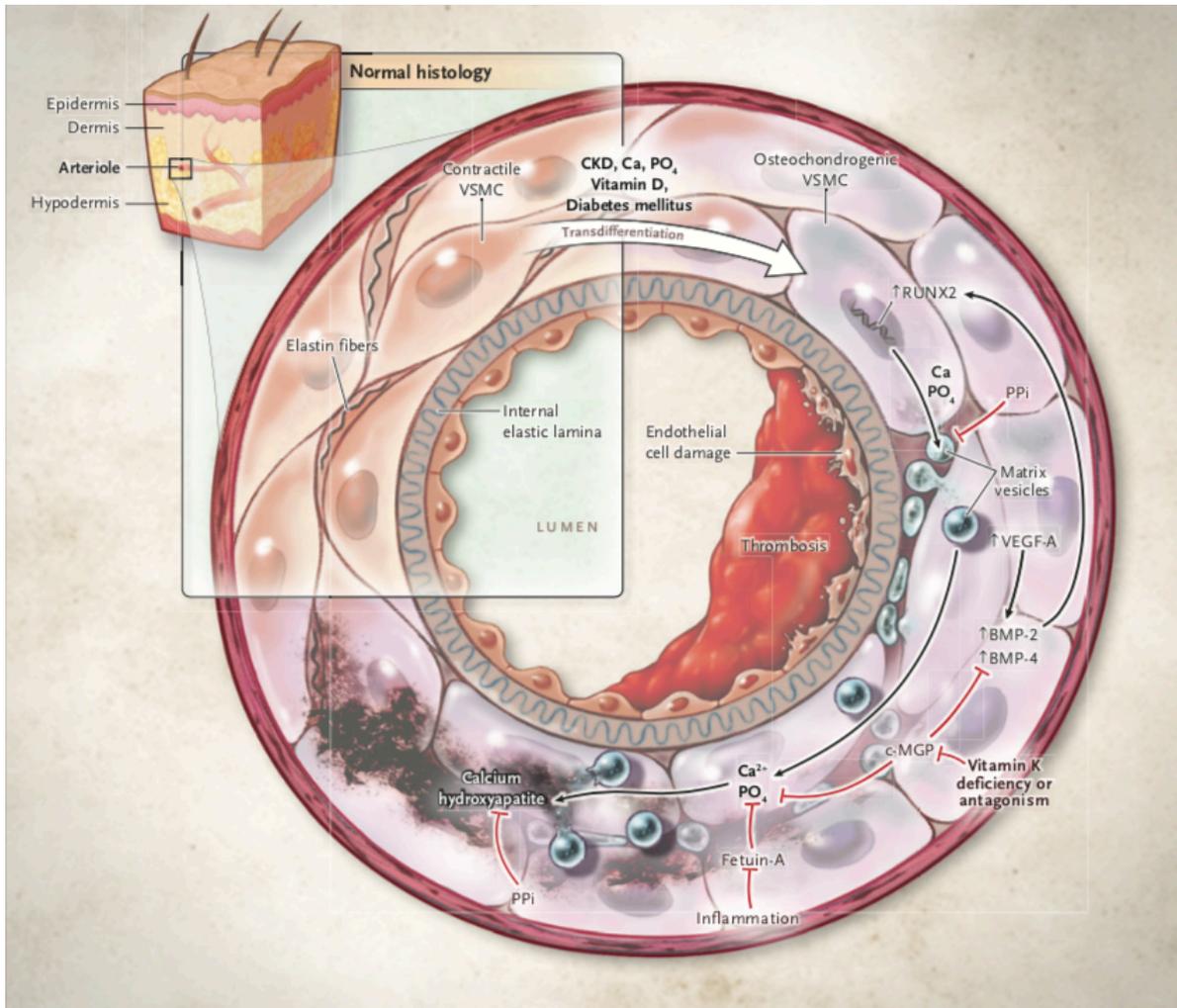
### A) Un processus biphasique

La pathogenèse de la calciphylaxie est incertaine. Les micro-vaisseaux du derme et de l'hypoderme à parois calcifiées seraient, du fait du rétrécissement de leur lumière, à l'origine d'une ischémie chronique. Sur ce terrain, une agression endothéliale ou une microthrombose

seraient à l'origine d'une occlusion et d'un infarctus cutané (15,16). Un état prothrombotique local, associé ou non avec une hypercoagulabilité systémique (17), serait à l'origine de cette thrombose. Le fait que les constatations histologiques soient les mêmes dans la calciphylaxie urémique et non urémique suggère que la pathogenèse est la même dans ces deux formes (15).

Dans la calciphylaxie, les dépôts calciques se font dans la média des vaisseaux de petit et moyen calibre du derme et de l'hypoderme. Les mécanismes menant à cette calcification vasculaire, leur chronologie et leur importance ne sont pas clairement identifiés. Il semblerait qu'une multitude d'évènements survenant dans toutes les couches de la paroi des artérioles, dans leur lumière, dans la peau et les tissus mous avoisinants soit impliquée et à l'origine de fibrose intimale, de formation de thrombus, d'inflammation tissulaire, de calcifications, d'ischémie et *in fine* de nécrose (16,18).

Les cellules les plus impliquées dans cette pathogenèse sont les cellules musculaires lisses de la média des artérioles et les cellules endothéliales intimes (Figure 1). Les macrophages sont les principales cellules à l'origine de la réponse inflammatoire (16).



**Figure 2. Proposed Pathogenesis of Calciphylaxis.**

A representative arteriole from a skin section is magnified. The top left quarter of the arteriole represents normal histologic features, including an intact endothelial lining, internal elastic lamina, vascular smooth-muscle cells (VSMCs), and elastin fibers. In the presence of chronic kidney disease (CKD) and toxins from other sources, VSMCs are probably transdifferentiated from a contractile phenotype to an osteochondrogenic phenotype with up-regulated transcription factors such as runt-related transcription factor 2 (RUNX2). The transdifferentiated cells elaborate matrix vesicles containing calcium (Ca) and phosphate ( $\text{PO}_4$ ), which nucleate crystalline hydroxyapatite in the extracellular matrix. Eventually, the balance between calcification promoters (e.g., bone morphogenetic protein 2 and 4 [BMP-2 and BMP-4]) and inhibitors (e.g., carboxylated matrix Gla protein [c-MGP], fetuin-A, and inorganic pyrophosphate [PPi]) determines whether the arteriole will calcify. Carboxylated MGP inhibits BMP-driven VSMC transdifferentiation and, by loading into matrix vesicles, prevents mineralization. Vitamin K deficiency or antagonism blocks MGP carboxylation, which then promotes VSMC transdifferentiation and matrix mineralization. The transdifferentiated VSMCs produce less MGP, resulting in a cascade effect. Adipocytes may influence this process by releasing vascular endothelial growth factor A (VEGF-A). Arteriolar calcification combined with endothelial destruction and thrombosis ultimately leads to clinical manifestations.

Figure 1. La pathogénèse de la calciphylaxie (13)

## B) Déséquilibre entre facteurs anti et pro-calcifiants

La calcification de la paroi des vaisseaux est un processus actif à médiation cellulaire qui dépend de la balance entre les promoteurs (ostéocalcine, ostéonectine, collagène I) et les inhibiteurs de la calcification (Fétuin A, Matrix Gla protéine, ostéoprotégérine) (16,19). Dans la calciphylaxie, un déficit en inhibiteurs de la calcification est suspecté (20). La Matrix Gla protéine (MGP) est une protéine matricielle extracellulaire synthétisée par les cellules musculaires lisses vasculaires et les cellules endothéliales, qui sous sa forme carboxylée est un puissant inhibiteur direct de la calcification. Sa carboxylation est dépendante de la vitamine K. Un déficit en MGP carboxylée accélère les calcifications artérielles chez les souris (21). Dans la calciphylaxie, la MGP carboxylée est diminuée au niveau tissulaire et sérique (16,22). Ainsi, des niveaux sériques bas de MGP carboxylée prédiraient la survenue de lésions extensives et ulcérées (22). La MGP carboxylée agit également en inhibant les facteurs procalcifiants : les protéines morphogénétiques osseuses ou « bone morphogenetic proteins » 2 et 4 (BMP-2 et BMP-4) (23). Lors de la calciphylaxie, ces facteurs procalcifiants sont donc surexprimés du fait du déficit en MGP carboxylée (16,24). Un autre inhibiteur de la calcification est la Fétuin A (alpha2-Heremans Schmid glycoprotein), une glycoprotéine synthétisée par le foie qui lie le calcium et le phosphate circulants et permet ainsi l'élimination des excès de phosphates de calcium (20). Son expression est diminuée lors d'une inflammation chronique telle qu'une néphropathie chronique ou une calciphylaxie (20,25).

### C) Le rôle clé des cellules musculaires lisses vasculaires

Le produit phosphocalcique est le reflet de la concentration sérique de calcium et de phosphore. Il est augmenté dans les néphropathies chroniques et il s'agit d'un facteur de risque de calcification extra-squelettique associé à une augmentation de la mortalité (19).

L'augmentation du produit phosphocalcique n'induit pas des calcifications vasculaires par précipitation passive dans les vaisseaux mais elle est à l'origine d'un changement de phénotype des cellules musculaires lisses vasculaires qui se comportent comme des ostéochondrocytes (26). Cette transdifférenciation qui leur permet une ostéogenèse active est principalement due au phosphate inorganique (27) et elle est facilitée par les cytokines pro-inflammatoires, les toxines urémiques, les dérivés réactifs de l'oxygène, l'hypercalcémie, la BMP-2 (18,28). Le phosphate entre dans les cellules musculaires lisses vasculaires par l'intermédiaire d'un cotransporteur du phosphate sodium dépendant, Pit-1. La concentration cytoplasmique élevée en phosphate augmente l'expression du facteur de transcription « Runt-related transcription factor 2 » (RUNX2) qui entraîne la différenciation de ces cellules musculaires en cellules sécrétrices. Elles sécrètent des vésicules matricielles qui comportent du calcium et du phosphore et qui une fois libérées dans la matrice extra-cellulaire permettent la formation de cristaux d'hydroxyapatite. Ces cellules musculaires sécrétrices se comportent comme des ostéochondrocytes et entraînent une augmentation de l'ostéopontine (29,30). Ces cellules musculaires sécrétrices évoluent vers la sénescence et l'apoptose puis elles sont remplacées par de nouvelles cellules à différenciation ostéochondrocytaire. Les cellules musculaires lisses qui ne se sont pas adaptées à ces hautes concentrations sériques de phosphate et qui ont gardé un

phénotype contractile, évoluent, elles, vers la nécrose. Cette apoptose et cette nécrose des cellules musculaires lisses vasculaires facilitent la calcification (31).

#### D) La participation des cellules endothéliales

Les cellules endothéliales sont également impliquées dans cette pathogenèse. D'abord, suite à l'exposition aux cytokines pro-inflammatoires et aux dérivés réactifs de l'oxygène, elles synthétisent plus de BMP-2 conduisant à la transformation des cellules musculaires lisses vasculaires en ostéochondrocytes (16). Les cellules endothéliales contribuent à la sténose artériolaire et l'occlusion via leur dysfonction, leur blessure, leur nécrose et leur hyperplasie. La dysfonction endothéliale entraîne une diminution de synthèse d'oxyde nitrique, ce qui cause une vasoconstriction, et la synthèse de molécules pro-coagulantes (26). Les cellules endothéliales agressées se nécrosent et s'éliminent dans la lumière vasculaire, entraînant une fibrose sous-intimale, une occlusion et une thrombogenèse. L'hyperplasie endothéliale est une anomalie histologique qui peut être morphologiquement visualisée dans la calciphylaxie (18) et qui serait favorisée par l'augmentation de la BMP-4 (16).

#### E) L'implication du tissu adipeux

Les lésions de calciphylaxie siègent de manière préférentielle au niveau des sites riches en tissu adipeux comme l'abdomen et les cuisses, ce qui suggère une implication des adipocytes dans la pathogenèse. Les taux élevés de phosphate entraînent la calcification des adipocytes matures. Ces derniers sont à l'origine d'une calcification des cellules musculaires lisses probablement via les adipokines (32). Le Vascular Endothelial Growth Factor A (VEGF-A) est une adipokine

qui peut favoriser la calcification via la BMP-4 (33), ce qui pourrait expliquer pourquoi le syndrome Polyneuropathie, Organomégalie, Endocrinopathie, Gammopathie monoclonale et lésions cutanées (POEMS) est un facteur de risque de calciphylaxie. En effet, dans ce syndrome, le VEGF-A est élevé (34).

## F) Une prédisposition génétique

La découverte de gènes liés à des calcifications extensives peut aider à comprendre la pathogenèse de la calciphylaxie. Des mutations du gène NT5E (5'-Nucleotidase Ecto) (35) et du gène codant pour l'ectonucléotide pyrophosphate/phosphodiesterase 1 (ENPP1) (36) entraînent des calcifications artérielles. Ces gènes agissent en intervenant dans la régulation du métabolisme du pyrophosphate inorganique qui inhibe la calcification (37). Des polymorphismes du gène NT5E sont surreprésentés dans la calciphylaxie (38). Des calcifications vasculaires ont été évitées chez les souris en leur administrant un inhibiteur de l'ENPP1 (39), ceci mérite d'être exploré davantage à la recherche d'un traitement de la calciphylaxie.

## G) Le rôle des anti-vitamine K

La pathogenèse de la calciphylaxie associée aux anti-vitamine K (AVK) n'est pas complètement connue. Les AVK favorisent la calcification vasculaire en inhibant la gamma-carboxylation de la MGP (40). Ils facilitent également la survenue d'une thrombose en agissant sur les cellules endothéliales vasculaires qui contrôlent les facteurs pro et anti-coagulants locaux tels que la protéine C et S (41). La warfarine entraîne une diminution de la synthèse de

protéine S par les cellules endothéliales en culture (42). En diminuant cette synthèse locale de protéine C et S, les AVK favoriseraient une thrombose.

#### H) L'hypercoagulabilité

La calcification de la media et la fibrose sous-intimale des artérioles ne sont pas suffisantes pour expliquer la calciphylaxie. L'hypercoagulabilité jouerait également un rôle majeur (43). Dans la cohorte de Nigwekar et al (9) 11% des patients atteints de calciphylaxie avaient un déficit en protéine C ou en protéine S. Le rôle de l'hypercoagulabilité dans la calciphylaxie est suggéré par les constatations histologiques. En effet dans une autre cohorte, des thromboses artériolaires étaient constatées dans 86% des cas sans argument pour une vascularite (14). Les cytokines proinflammatoires comme le Tumor Necrosis Factor alpha (TNF-alpha) et les Interleukines 1 et 6 (IL-1 et 6) diminuent l'expression des protéine C et S et de la thrombomoduline, favorisant ainsi le développement de thromboses (44). Le fait que la calciphylaxie puisse se produire chez des patients avec une fonction rénale normale et sans trouble du métabolisme phosphocalcique renforce l'idée qu'une hypercoagulabilité est souvent en cause, et que l'hyperphosphatémie ne soit pas absolument nécessaire.

### III. Epidémiologie

#### A) Incidence et prévalence

Trois grands registres ont permis d'estimer l'incidence de la calciphylaxie chez les patients insuffisants rénaux terminaux hémodialysés. D'abord, dans un registre nord-américain l'incidence a été estimée à 3,49 pour 1.000 patients années insuffisants rénaux terminaux

hémodialysés (2). Ils ont diagnostiqué 1.030 nouveaux cas parmi les 25.000 patients hémodialysés qu'ils ont suivi entre janvier 2010 et décembre 2014. Dans un registre national allemand, 30 nouveaux cas par an de calciphylaxie ont été diagnostiqués correspondant à une incidence de 4 pour 10.000 (5). Cette incidence serait de moins de 3 cas pour 10.000 patients par an chez les hémodialysés japonais (45). Ces registres nationaux permettent d'éviter l'effet centre et d'avoir des effectifs plus élevés mais les limites liées aux faux diagnostics et à la sous déclaration persistent.

L'incidence chez les insuffisants rénaux terminaux traités par dialyse péritonéale ou transplantation rénale reste inconnue. Dans le registre allemand, 10% des patients atteints de calciphylaxie étaient sous dialyse péritonéale et 13% avaient eu une transplantation rénale (5). Dans une étude de cohorte monocentrique avec des effectifs faibles de 63 patients insuffisants rénaux chroniques terminaux traités par dialyse péritonéale, sept patients ont développé une calciphylaxie entre janvier 2001 et décembre 2015 ce qui équivaut à une incidence de 9 pour 1.000 patients années (46). Il serait souhaitable que dans l'avenir de nouveaux registres nationaux concernant la survenue d'une calciphylaxie chez les insuffisants rénaux terminaux traités pas dialyse péritonéale et transplantation soient établis afin d'en déterminer l'incidence. Ceci pourrait notamment guider le clinicien dans le choix de la technique de suppléance rénale chez les patients à haut risque de calciphylaxie si cette incidence diffère.

Comme nous l'avons déjà évoqué, la calciphylaxie peut survenir chez des patients avec une fonction rénale normale ou légèrement altérée (9,47). L'incidence chez ces patients n'est pas connue. Elle doit être logiquement inférieure à celle chez les insuffisants rénaux terminaux. Dans le registre national allemand, 10% des patients atteints de calciphylaxie avaient une

fonction rénale normale ou peu altérée (5). Dans une étude de la Mayo Clinic, 20% des patients souffrant de calciphylaxie avaient une fonction rénale supérieure à 60mL/min (3).

L'incidence de la calciphylaxie semble augmenter d'après certaines études. En effet Nigwekar et al ont rapporté une augmentation de l'incidence de 3,7 à 5,7 pour 10.000 patients par an chez les insuffisants rénaux chroniques hémodialysés entre 2007 et 2011 (48). Par contre dans le registre allemand, l'incidence de la calciphylaxie était stable pendant les 8 années de l'étude (5). Cette éventuelle majoration de l'incidence pourrait être liée à la sensibilisation des professionnels de santé qui évoquent davantage ce diagnostic ces dernières années, ou à la majoration des facteurs de risque tels que l'obésité, le diabète de type 2, l'insuffisance rénale chronique terminale.

## B) Facteurs de risque

Les nombreux facteurs de risque sont listés dans le Tableau 1 (2,9,38,46,49–52). La calciphylaxie survient préférentiellement chez les insuffisants rénaux chroniques terminaux souffrant de troubles du métabolisme phosphocalcique comme nous l'avons déjà évoqué, mais d'autres situations à risque ont été identifiées (9). La plupart des patients ayant des facteurs de risque ne développeront cependant jamais une calciphylaxie. Un facteur déclenchant associé semble donc nécessaire, comme dans les expérimentations animales de Selye et al (12). Pourtant, dans de nombreux cas, aucun facteur précipitant n'est retrouvé. Il faut garder en mémoire que la plupart de ces associations sont issues de séries de cas rétrospectives avec des effectifs limités, et qu'elles n'établissent en aucun cas un lien de causalité.

Tableau 1. Facteurs de risque identifiés de calciphylaxie

Insuffisance rénale chronique terminale
Sexe féminin
Obésité
Diabète sucré
Hypercalcémie
Hyperphosphorémie
Hyperparathyroïdie
Suppression exagérée de la sécrétion de la parathormone, ostéopathie adynamique
Elévation de la phosphatase alcaline
Déficit en vitamine K
Hépatopathie
Thrombophilie (déficit en antithrombine, en protéine C ou anticoagulant lupique)
Maladies auto-immunes comme le lupus érythémateux systémique
Hypoalbuminémie
Cancer métastatique
POEMS syndrome
Polymorphisme génétique
Traumatisme cutané comme les injections sous cutanées
Hypotension récurrente
Perte de poids rapide
Exposition aux ultraviolets
Exposition à l'aluminium

Médicaments comme les AVK, le calcium, la vitamine D, le fer et la PTH recombinante
---

#### 1) Anomalies du métabolisme phosphocalcique chez les insuffisants rénaux chroniques

L'hypercalcémie et l'hyperphosphorémie augmentent le risque de calciphylaxie chez les hémodialysés (2,45,53). Les patients souffrant de calciphylaxie ont des taux de PTH élevés au début de la dialyse selon Nigwekar et al (2). L'hyperparathyroïdie primaire (9) et l'administration de PTH recombinante (49) sont des facteurs de risque de calciphylaxie en l'absence d'insuffisance rénale chronique. Cependant, dans le registre national allemand, environ 45% des hémodialysés souffrant de calciphylaxie avaient des taux de PTH en dessous des cibles de la Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) (5), ceci probablement dû au fait que des suppléments excessives en calcium et vitamine D doivent conduire à une suppression exagérée de la sécrétion de la parathormone (PTH). Cette ostéopathie adynamique avec faible renouvellement osseux favorise les dépôts extra-squelettiques de calcium et la calciphylaxie (54). L'hyperparathyroïdie ne semble ainsi pas un facteur de risque aussi important qu'on pouvait le penser initialement. Ceci pourrait expliquer que l'incidence de la calciphylaxie ait été inférieure à celle attendue dans l'étude EVOLVE portant sur des hémodialysés souffrant d'hyperparathyroïdie secondaire modérée à sévère (55).

#### 2) Facteurs démographiques

L'âge moyen au diagnostic est de 50 à 70 ans (3,5,14,46). Rarement, la calciphylaxie survient chez des enfants ou des jeunes adultes (56). Les femmes représentent 60 à 70% des patients atteints de calciphylaxie (3,5,14). Initialement l'origine « caucasienne » semblait être un facteur de risque mais dans une étude nord-américaine portant sur 1.030 hémodialysés souffrant de calciphylaxie, la répartition ethnique était similaire à celle des hémodialysés aux Etats-Unis en général (2).

### 3) Comorbidités

Le diabète et l'obésité sont des facteurs de risque de la calciphylaxie à la fois chez les insuffisants rénaux et ceux qui ont une fonction rénale normale (2,9,46). L'obésité favorise la survenue d'un diabète, d'une hypertension artérielle et d'une néphropathie ce qui pourrait expliquer du moins en partie qu'elle favorise la survenue d'une calciphylaxie (57). De plus l'excès de tissu adipeux serait à l'origine d'une tension chronique sur les septums et les artérioles hypodermiques ce qui cause une ischémie chronique. Les veinules et les vaisseaux lymphatiques seraient également concernés par cette pression exercée par le tissu adipeux ; le retour veino-lymphatique ne se faisant plus, les toxines et déchets métaboliques s'accumulent et un lymphœdème se développe (58). Tout ceci favoriserait le développement de lésions proximales de calciphylaxie (59).

L'hypoalbuminémie fréquemment associée à la calciphylaxie pourrait favoriser sa survenue, mais également être la conséquence de cet état pathologique.

Un déficit en vitamine K est très fréquemment associé à la calciphylaxie (22). Ceci est probablement expliqué par un déficit de carboxylation de la MGP comme nous l'avons déjà évoqué.

La pathogénèse de la calciphylaxie semble impliquer une première phase de sténose des artérioles cutanées liée à leur calcification, suivie d'une phase d'occlusion liée à une thrombose (26). Cette thrombose serait liée à l'altération du flux sanguin à l'intérieur des artérioles calcifiées ou une hypercoagulabilité héréditaire ou acquise ou la combinaison des deux. En effet plusieurs cas de calciphylaxie associés à une hypercoagulabilité ont été décrits (43,60,61). Une thrombophilie est également fréquemment associée à l'insuffisance rénale chronique (62,63). Ainsi Dobry et al ont comparé le bilan de thrombophilie de 38 cas de calciphylaxie urémique à ceux de 114 témoins avec une néphropathie chronique (17). La présence d'un anticoagulant lupique (48% contre 5%,  $p=0,001$ ), d'un déficit en protéine C (50% contre 8%,  $p=0,02$ ) et d'une thrombophilie combinée (62% contre 31%,  $p=0,02$ ) étaient significativement associés aux cas de calciphylaxie (17). Dans une sous-analyse concernant les patients en insuffisance rénale chronique terminale, la présence d'un anticoagulant lupique (53% contre 9%,  $p=0,01$ ) et une thrombophilie combinée (63% contre 8%,  $p=0,004$ ) restaient significativement associés à une calciphylaxie (17). Une thrombophilie devra donc systématiquement être recherchée.

D'autres comorbidités associées à la calciphylaxie ont plus rarement été rapportées comme les hépatopathies, les maladies auto-immunes, les néoplasies, le syndrome POEMS (9,34).

#### 4) Iatrogénie

Les anti-vitamine K augmentent considérablement le risque de développer une calciphylaxie (2,45,46,53). Presque la moitié des insuffisants rénaux chroniques atteints de calciphylaxie (5,64) et un quart des patients souffrant de calciphylaxie sans insuffisance rénale chronique (9) recevaient des AVK. La mortalité serait augmentée chez les patients avec une calciphylaxie qui reçoivent des AVK (64). Lors des calciphylaxies survenant chez des patients sans insuffisance

rénale chronique traités par AVK, les lésions cutanées seraient majoritairement distales et elles seraient de meilleur pronostic avec une cicatrisation complète dans 4 cas sur 5 (47) suite à l'arrêt du traitement par AVK. Elles surviennent en moyenne 32 mois après le début du traitement par AVK (47).

La supplémentation en calcium, en vitamine D et les chélateurs calciques du phosphore sont associés à un sur-risque de calciphylaxie (4,26).

Les injections sous cutanées répétées notamment d'insuline et d'héparine peuvent être un facteur déclenchant de calciphylaxie au niveau des points de ponction (2).

## IV. Diagnostic

### A) Manifestations cliniques

Le caractère biphasique de la pathogenèse de la calciphylaxie se reflète au niveau des manifestations cliniques. Ainsi il y a des manifestations cliniques précoces témoignant de l'ischémie critique induite par les sténoses causées par les dépôts calciques au niveau de la média des vaisseaux de petit et moyen calibre dermo-hypodermiques et des manifestations cliniques tardives reflétant l'obstruction de ces petits vaisseaux sténosés (18).

La phase précoce débute habituellement par une induration cutanée mal limitée associée à des nodules profonds extrêmement douloureux (65,66). La vascularisation cutanée se fait par une artériole afférente dermo-hypodermique qui perfuse un cône à base sous épidermique de 1 à 3 centimètres carré. L'artériole est au sommet de ce cône, le drainage veineux horizontal des plexus veineux sous papillaires est à la base du cône en périphérie de la zone de perfusion

artérielle. Les veinules peuvent devenir visibles depuis la surface cutanée du fait d'un ralentissement du flux sanguin suite aux sténoses et thromboses artériolaires. Ceci explique que fréquemment on observe un livédo parfois purpurique ou des lésions réticulées (Figure 2) (65,66). Un érythème sombre peut siéger en regard de ces nodules sous cutanés ou des zones indurées et précéder une nécrose. Ces lésions débutent souvent sur les zones riches en tissu adipeux puis elles s'étendent progressivement plus ou moins rapidement.



Figure 2. Lésions précoces de calciphylaxie : livédo ramifié à grandes mailles non fermées\*

\*Photographie provenant de la Collection du service de Dermatologie du Centre Hospitalier de Colmar

Lors de la phase tardive, des zones de nécroses hyperalgiques apparaissent, avec en bordure un érythème violacé livédoïde parfois purpurique (cf Figure 3) (65,66). La nécrose une fois détergée, des ulcères à fond fibrineux apparaissent. Ces derniers se surinfectent fréquemment aboutissant parfois à la formation d'abcès.



Figure 3. Lésions tardives de calciphylaxie : ulcère nécrotique à bordures livédoïdes\*

\*Photographie provenant de la Collection du service de Dermatologie du Centre Hospitalier de Colmar

La plupart du temps, ces lésions cutanées sont à l'origine d'une intense douleur et d'une hyperesthésie cutanée qui peuvent même les précéder (67). Cette douleur est présente à toute les phases, de l'induration cutanée à l'ulcère nécrotique.

Les lésions cutanées siégeant sur les zones riches en tissu adipeux comme l'abdomen, les cuisses, les fesses, la poitrine, les bras, sont qualifiées de proximales (Figure 4). Les lésions distales affectent les jambes, les doigts, les orteils, le pénis (Figure 5 et 6). Des lésions distales et proximales peuvent co-exister chez un même patient (Figure 7).



Figure 4. Forme proximale de calciphylaxie : nécroses à bordures livédoïdes de l'abdomen et livedo ramifié des cuisses\*

\*Photographie provenant de la Collection de la Clinique Dermatologique des Hôpitaux Universitaires de  
Strasbourg



Figure 5. Forme distale de calciphylaxie : ulcère nécrotique et livédo ramifié à grandes mailles non fermées de la face postérieure de la jambe\*

\*Photographie provenant de la Collection du service de Dermatologie du Centre Hospitalier de Colmar



Figure 6. Forme distale de calciphylaxie : nécrose pénienne\*

\*Photographie provenant de la Collection du service de Dermatologie du Centre Hospitalier de Colmar



Figure 7. Forme mixte de calciphylaxie : ulcères nécrotiques à bordures érythémateuses de la fesse et de la face postérieure de la jambe controlatérale\*

\*Photographie provenant de la Collection du service de Dermatologie du Centre Hospitalier de Colmar

Les manifestations cutanées sont sémiologiquement les mêmes dans la calciphylaxie urémique et non urémique. Cependant, les lésions proximales prédominent chez les insuffisants rénaux terminaux (2,14) alors qu'elles sont à part égale proximales et distales chez ceux à fonction rénale préservée (9,14).

Certains auteurs ont rapporté des manifestations extra-cutanées telles qu'une myopathie, une hémorragie digestive, une baisse de l'acuité visuelle liées à des calcifications vasculaires qu'ils ont attribué à une calciphylaxie (68–71). Ces observations s'éloignent en fait de la définition anatomoclinique de la calciphylaxie. Les calcifications vasculaires intéressaient dans certains de ces cas les artères de grand calibre. Des observations supplémentaires sont nécessaires afin de déterminer si ces manifestations extra-cutanées entrent, ou non, dans le cadre de la calciphylaxie.

## B) Histologie

Les principales caractéristiques histologiques de la calciphylaxie sont une calcification, une fibrose intimale et une thrombose des vaisseaux de petit et moyen calibre du derme et de l'hypoderme (en moyenne 100 micromètres de diamètre) (15,72,73). Les dépôts calciques pariétaux se localisent typiquement au niveau sous intimal, dans la média des micro-vaisseaux (Figures 8, 9 et 10). Du fait des artéfacts et de la petite taille de ces vaisseaux, il est souvent difficile de déterminer si les dépôts calciques siègent dans la paroi ou dans la lumière des vaisseaux. Les dépôts calciques sont constitués d'hydroxyapatite (16). Il s'y associe fréquemment une nécrose épidermique ou du tissu adipeux, une panniculite septale ou lobulaire, un décollement dermo-épidermique, une angiomatose dermique avec une prolifération des cellules endothéliales dermiques, des calcifications extra-vasculaires du derme ou de l'hypoderme (Figure 8) (15,72,73).

Les colorations Von Kossa et Rouge Alizarine permettent de visualiser des dépôts calciques qui n'auraient pas été vues en coloration hématoxyline et éosine (Figure 10 et 11) (72).

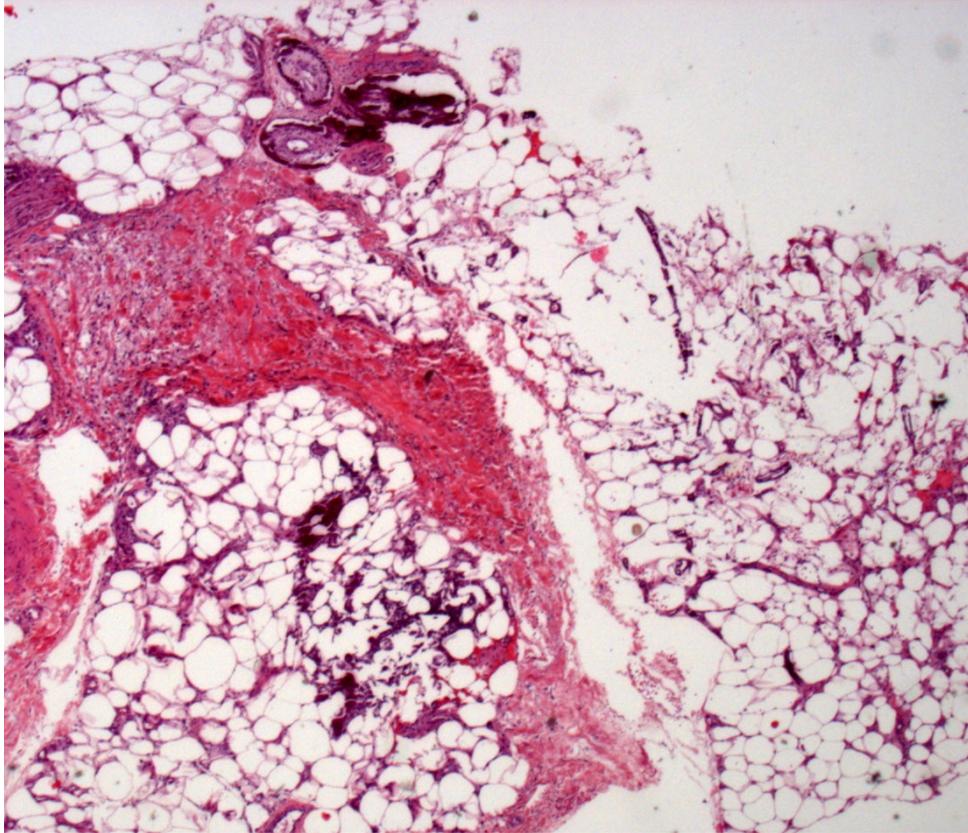
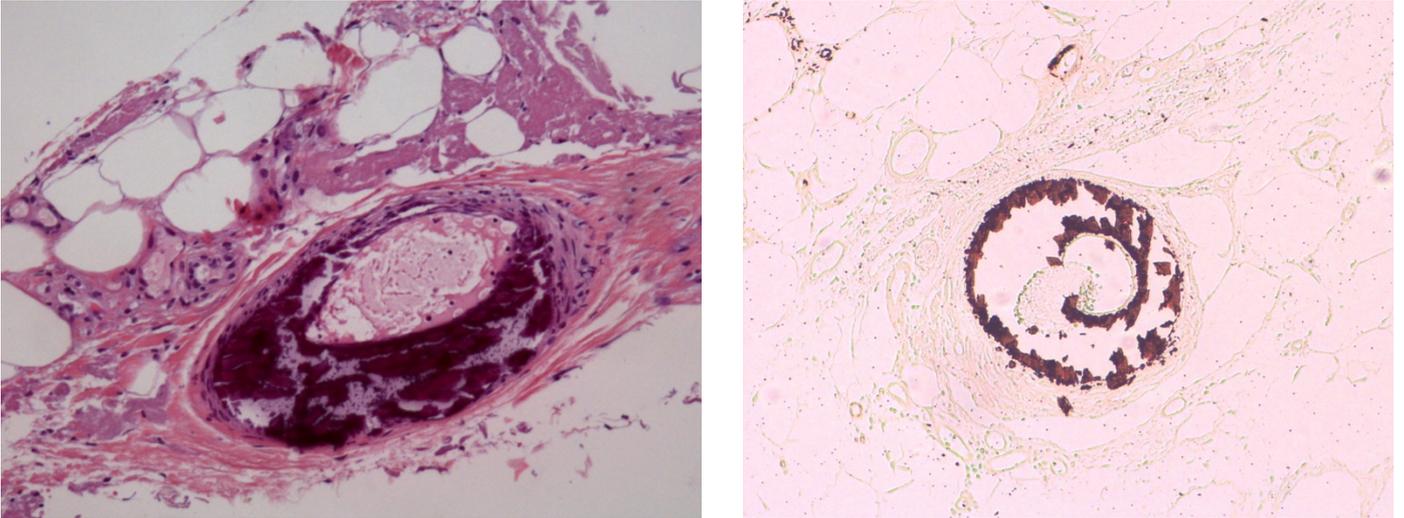


Figure 8. Dépôts calciques dans la paroi des vaisseaux de petit calibre hypodermiques et sur les cadres adipocytaires en hématoxyline-éosine\*

\*Photographie provenant de la Collection de service d'Anatomo-pathologie du Centre Hospitalier de Colmar



Figures 9 et 10. Dépôts calciques dans la paroi des vaisseaux dermo-hypodermiques de petit et moyen calibre en hématoxyline-éosine (figure de gauche) et avec la coloration Von Kossa (figure de droite)\*

\*Photographies provenant de la Collection du service d'Anatomo-pathologie du Centre Hospitalier de Colmar

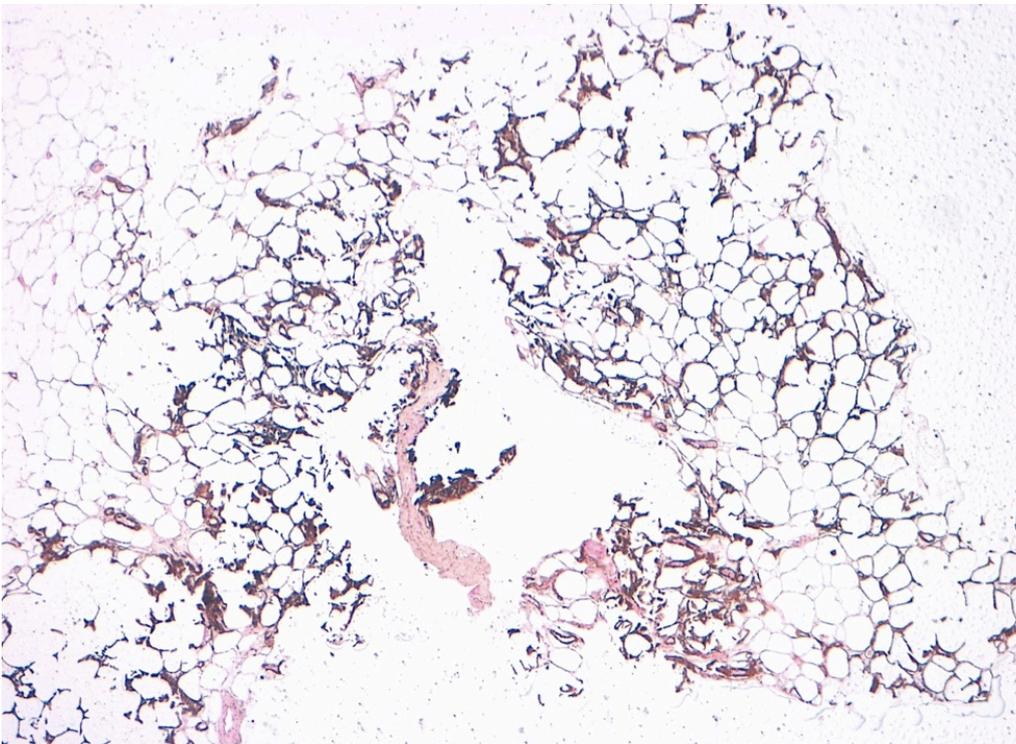


Figure 11. Dépôts calciques sur les cadres adipocytaires en coloration Von Kossa\*

\*Photographie provenant de la Collection du Laboratoire d'Histopathologie cutanée de la Clinique

Dermatologique des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

L'ensemble de ces constatations histologiques ne sont cependant pas pathognomoniques de la calciphylaxie. Des calcifications vasculaires et tissulaires peuvent s'observer en absence de calciphylaxie chez l'insuffisant rénal terminal avec des troubles du métabolisme phosphocalcique.

Quelques études ont comparé les aspects histologiques observés dans la calciphylaxie à celles de témoins notamment insuffisants rénaux chroniques terminaux afin de déterminer leur spécificité.

Mochel et al ont comparé les aspects histologiques de 56 biopsies cutanées réalisées chez 27 patients suivis pour une calciphylaxie à 19 biopsies cutanées réalisées pour une autre dermatose chez 17 patients dont seulement la moitié avaient une néphropathie. La présence de calcifications vasculaires dans les vaisseaux de petit et moyen calibre dermo-hypodermiques, notamment au niveau de la média et de thromboses étaient associées aux cas de calciphylaxie de manière significative (72). Pour Mochel et al (72), les dépôts calciques autour des glandes sudorales eccrines seraient un signe relativement spécifique de la calciphylaxie qui permettrait de redresser le diagnostic lorsqu'on ne visualise pas de calcifications vasculaires ou tissulaires évocatrices. Ceci n'a pas été confirmé par d'autres auteurs (15).

Chen et al ont comparé les biopsies cutanées de 57 cas de calciphylaxie à celles de 27 patients avec une insuffisance rénale chronique terminale sans calciphylaxie. Les calcifications vasculaires ou extravasculaires, dermiques ou hypodermiques, les thromboses dermiques ou hypodermiques et l'angiomatose dermique étaient significativement associés aux cas de calciphylaxie (15). Par la suite, Cassius et al ont effectué une comparaison des biopsies cutanées provenant de 7 cas de calciphylaxie à celles de 17 témoins hémodialysés. Ils ont calculé que la présence de calcifications à la biopsie cutanée avait une sensibilité de 86% et une spécificité de 87% pour le diagnostic de calciphylaxie. La présence de calcifications cutanées et la petite taille

de ces dépôts calciques ( $<500\mu\text{m}$ ) étaient significativement associées aux cas de calciphylaxie (73).

Encore plus récemment, Ellis et O'Neil ont comparé les aspects histologiques de 38 biopsies cutanées réalisées pour une suspicion de calciphylaxie à ceux des marges saines de 43 amputations chez des insuffisants rénaux terminaux (74). Il y avait une différence significative concernant les thromboses des artérioles dermo-hypodermiques entre les cas (36%) et les témoins (14%) ( $p=0,04$ ) mais pas concernant les calcifications des artérioles dermo-hypodermiques (38% contre 19%,  $p=0,08$ ) (74). Ceci contredit les études précédentes et amène à se poser des questions quant aux critères histologiques de la calciphylaxie. Dans cette même étude, ils ont comparé les aspects histologiques des biopsies cutanées réalisées chez ceux qui avaient une forte suspicion de calciphylaxie ( $n=16$ ) aux mêmes témoins. Dans cette sous population, les calcifications des artérioles dermo-hypodermiques, leur thrombose et le critère combiné « calcifications et thromboses des artérioles dermo-hypodermiques » étaient significativement associées à la forte suspicion de calciphylaxie ( $p=0,003$ ,  $p=0,03$  et  $p=0,01$  respectivement) (74). Les critères cliniques qui ont permis à ces deux auteurs de différencier cette sous population de forte suspicion clinique de calciphylaxie de ceux avec une suspicion clinique modérée ou basse n'ont pas été clairement cités. Ceci remet également en cause les critères cliniques de calciphylaxie puisque dans cette sous population sur-sélectionnée, les critères histologiques classiques de la calciphylaxie sont significativement plus fréquents que chez les témoins. Ceci met en lumière la difficulté d'établir pour cette entité des critères anatomo-cliniques à la fois sensibles et spécifiques

Les anomalies histopathologiques sont les mêmes lors de la calciphylaxie urémique et non urémique (15).

Les calcifications vasculaires dermo-hypodermiques peuvent manquer à la biopsie cutanée (15,72). Ceci peut être expliqué par la trop faible profondeur du prélèvement cutané sans ou avec trop peu d'hypoderme ou sa trop petite taille. La rentabilité de la biopsie dépend également de la lésion clinique qui a été prélevée et de son stade. Des erreurs techniques peuvent survenir. L'expérience du dermatopathologiste est également importante. Une biopsie n'est qu'un échantillon et il se peut qu'il ne soit pas représentatif de l'ensemble de la lésion. Il se peut qu'uniquement des signes de vasculopathie thrombosante soient visibles. Certaines calcifications peuvent n'être manifestes qu'après recours à la technique de Von Kossa. Pour toutes ces raisons, le diagnostic peut quand même être évoqué en absence de calcifications à la biopsie cutanée.

### C) Explorations biologiques

Les explorations biologiques à réaliser lors d'une suspicion de calciphylaxie ont deux buts. Le premier est de rechercher des facteurs de risque de calciphylaxie, le second d'éliminer un diagnostic différentiel. Ces examens biologiques sont listés dans le Tableau 2.

Parmi les facteurs de risque, il faut rechercher une insuffisance rénale chronique, une hypercalcémie, une hyperphosphorémie, une hyperparathyroïdie secondaire ou primaire, une hypoalbuminémie, une augmentation des phosphatases alcalines, une hépatopathie et un diabète. La numération formule sanguine et la Protéine C réactive (CRP) peuvent aider en cas de suspicion de surinfection. Les autres examens permettent de rechercher une thrombophilie, une gammapathie monoclonale, une vascularite et une maladie auto-immune qui peuvent être à la fois des facteurs de risque de calciphylaxie et des diagnostics différentiels.

Tableau 2. Explorations biologiques à réaliser lors de suspicion de calciphylaxie

Urée, Créatinine, Débit de filtration glomérulaire
Protéinurie / Créatininurie
Albuminémie
Calcémie, Phosphorémie
PTH, vitamine D
Glycémie à jeun
Bilirubine, Transaminases, Phosphatases alcalines
Numération formule sanguine, Protéine C Réactive
Electrophorèse des protéines plasmatiques
Prothrombine, Temps de Céphaline Activé, International Normalized Ratio
Protéine C et S, Antithrombine III
Anticoagulant circulant de type lupique, Anticorps antiphospholipides, Anticorps anti Béta 2 Glycoprotéine 1, Anticorps anti prothrombinase
Cryoglobulinémie
Anticorps antinucléaires, Anticorps anti antigène nucléaires solubles (anti ENA), Anticorps anti neutrophile cytoplasmique (ANCA), Facteur rhumatoïde

## D) Explorations radiologiques

Afin d'éviter la réalisation de biopsies cutanées invasives répétitives, les explorations radiologiques ont été employées à visée diagnostique dans la calciphylaxie. La radiographie des parties molles peut permettre de visualiser des calcifications vasculaires en réseau ou en mailles de filet dans les tissus sous cutanés (75). La technique d'imagerie employée dans la mammographie serait supérieure à la radiographie des parties molles, capable de détecter des microcalcifications qui ne seraient pas identifiées avec la radiographie (76,77). De plus cette technique est sûre et peu chère. L'inconvénient majeure de cette technique est qu'il faut comprimer la peau entre deux plaques ce qui peut causer d'intenses douleurs.

La scintigraphie osseuse au Technetium 99 marqué détecte une accumulation hétérogène du radiotracer dans les parties molles de l'ensemble du corps prédominant au niveau des lésions de calciphylaxie (Figure 12) (78). Paul et al ont conclu à une sensibilité de 89% et une spécificité de 97% de cet examen à partir de leurs observations portant sur 18 cas de calciphylaxie (78). L'accumulation du radiotracer se fait surtout en regard des nodules et des zones indurées, alors qu'elle est moins importante en regard des lésions ulcérées et nécrotiques probablement en lien avec les thromboses vasculaires et la nécrose tissulaire (78). Des études avec un plus grand effectif sont nécessaires afin de déterminer si la scintigraphie osseuse pourrait à terme remplacer la biopsie cutanée, mais d'ores et déjà il semble s'agir d'un complément diagnostique notable.



Figure 12. Scintigraphie osseuse : Hyperfixation des parties molles des membres inférieurs prédominant en regard des lésions cutanées\*

\*Photographie provenant de la Collection du service de Dermatologie du Centre Hospitalier de Colmar

### E) Diagnostics différentiels

Les diagnostics différentiels à évoquer devant des ulcères nécrotiques associés à des indurations hypodermiques hyperalgiques des membres inférieurs ou des zones adipeuses sont très nombreux (Tableaux 3, 4 et 5), ils ne seront ainsi pas tous détaillés ci-dessous. Nous nous intéresserons donc aux principaux diagnostics différentiels tels que la panniculite calcifiante, l'ulcère artériel, l'angiodermite nécrotique, le pyoderma gangrenosum, les vasculites nécrosantes et les principales vasculopathies thrombosantes.

## Tableaux 3 et 4. Etiologie des ulcères et des hypodermes (79)

Tableau 14.14 – Étiologie des ulcères de jambe

Insuffisance veineuse	Primaire, secondaire (post-thrombotique), atrophie blanche ulcérée
Artériopathies	Hypertension artérielle (angiodermite nécrotique), artériopathies oblitérantes, embolies artérielles, embolies de cholestérol, vasculite livédoïde, fistules artérioveineuses
Vascularites	Primitives (PAN, etc.) et secondaires (connectivites, etc.)
Hémopathies	Troubles fibrinolytiques et états d'hypercoagulabilité (déficit en protéine C ou S, résistance à la protéine C activée), anémies hémolytiques (drépanocytose, thalassémie, sphérocytose), syndromes myéloprolifératifs (syndromes myélodysplasiques, thrombocytémie, polycythémie), syndromes lymphoprolifératifs (myélomes multiples, Waldenström)
Neuropathies	Amyloïdoses, paraplégie (atteinte distale à L1), poliomyélite, lésions nerveuses périphériques (diabète, lèpre, traumatismes)
Infections	Ostéomyélite, ecthyma, pyodermes à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , ulcères à <i>Pasteurella multocida</i> , ulcère tropical, mycobactérioses (tuberculose, lèpre, ulcère du Buruli), diphtérie, tularémie, maladie des griffes de chat, tréponématoses (endémiques, syphilis), angiomatose bacillaire, mycoses profondes, parasitoses (leishmanioses, ver de Guinée, filarioses, etc.)
Traumatismes	Morsures, piqûres d'insectes, traumatismes physiques, chimiques ou thermiques, pathomimie
Affections dermatologiques	<i>Pyoderma gangrenosum</i> , nécrobiose lipoïdique, maladies bulleuses auto-immunes, sclérodermie, érythème induré de Bazin, sarcoïdose, engelures, panniculite, halogénides, radiodermite, pathomimie
Tumeurs	Carcinomes (basocellulaire, spinocellulaire, verruqueux), mélanome, Kaposi, sarcomes, lymphomes, métastases, etc.
Divers	Anomalies chromosomiques (Klinefelter, Werner), déficit en prolidase, insuffisance rénale chronique, hyperparathyroïdie, calcinose, calciphylaxie, goutte, prise de léflunomide, chimiothérapie à l'hydroxyurée

Tableau 7.7 – Classification des hypodermes

<b>Hypodermes septales</b>	<p><i>Formes sans atteinte prédominante des vaisseaux</i> Érythème noueux</p> <p><i>Formes avec atteinte vasculaire</i> Périartérite noueuse et autres vasculites systémiques Thrombophlébites nodulaires et migratrices</p>
<b>Hypodermes lobulaires (panniculites)</b>	<p><i>Panniculites enzymatiques</i> Adiponécrose cutanée nodulaire (cytostéatonecrose nodulaire de cause pancréatique) Panniculites par déficit en <math>\alpha</math>1-antitrypsine</p> <p><i>Panniculites physiques</i> Cryopanniculites – cytostéatonecrose nodulaire du nouveau-né – cryopanniculite des enfants – panniculite des cavaliers</p> <p>Panniculites mécaniques et/ou ischémiques – panniculites traumatiques (accidentelles et pathomimiques) – nécrose graisseuse nodulokystique – lipodystrophie (ou panniculite) membranokystique</p> <p><i>Panniculite post-stéroïdienne</i> <i>Panniculite histiocytaire cytophagique</i> <i>Panniculite neutrophilique aseptique (dermatoses neutrophiliques)</i> <i>Panniculites idiopathiques</i> (maladie de Weber-Christian)</p>
<b>Hypodermes mixtes</b>	<p><i>Hypodermes des maladies systémiques</i> Lupus érythémateux Sclérodermies Lymphomes et leucémies Sarcoïdose hypodermique (sarcoïdes de Darier-Roussy) Autres causes (goutte, hypercalcémie, athéroembolies, etc.)</p> <p><i>Vascularite nodulaire type érythème induré de Bazin</i> <i>Hypodermes sclérodermiformes</i> Lipodermatosclérose Fibrose systémique néphrogénique</p> <p><i>Hypodermes post-injections</i> (médicamenteuses, à but esthétique ou factices)</p> <p><i>Hypodermes infectieuses</i></p>

Tableau 5. Diagnostic différentiel des nécroses (79)

Tableau 1.18 – Diagnostic différentiel des nécroses<sup>1</sup>

Mécanisme	Principales causes
Obstruction vasculaire non thrombotique	<p>Angiodermite nécrotique</p> <p>Artérite</p> <p>Calciphylaxie</p> <p>Dissection vasculaire et plaie artérielle directe</p> <p>Embolies (cardiaques, de cristaux de cholestérol, graisseuse)</p> <p>Ergotisme et médicaments (dihydroergotamine + macrolides, vasopresseurs, bléomycine, etc.)</p> <p>Formes vasculaires de l'acrokératose paranéoplasique</p> <p>Hématome compressif</p> <p>Ischémie aiguë</p> <p>Maladie de Buerger</p> <p>Myxome de l'oreillette</p> <p>Phlegmatia coerulea</p> <p>Pseudoxanthome élastique</p> <p>Vasculite (périartérite noueuse, Wegener, vasculite leucocytoclasique nécrosante, etc.)</p>
Thromboses vasculaires	<p>Coagulation intravasculaire disséminée (dans le cadre d'un <i>purpura fulminans</i> méningococcémique, d'une septicémie à Gram–, etc.)</p> <p>Cryoprotéines (cryofibrinémie, agglutinines froides, etc.)</p> <p>Déficit complet en protéine de la coagulation</p> <p>Hémopathies (Vaquez, thrombocythémie, etc.)</p> <p>Nécrose aux anticoagulants</p> <p>Paraprotéinémie (myélome, Waldenström, cryoglobulinémie à fort composant monoclonal, etc.)</p> <p>Purpura thrombotique thrombocytopénique</p> <p>Syndrome (catastrophique) des anticorps antiphospholipides</p> <p>Thalassémie, drépanocytose</p>
Infections	<p>Ecthyma gangreneux</p> <p>Fasciite nécrosante et autres dermohypodermes infectieuses (de Fournier, gangrène gazeuse, etc.)</p> <p>Méningococcémie</p> <p>Divers, notamment chez l'immunodéprimé : zona et varicelle, aspergillose, mucormycose, bacille du charbon, amibiase, noma, diphtérie, syphilis, rickettsioses</p>
Agents physiques	<p>Brûlure (thermique, électrique, chimique, rayons X, etc.)</p> <p>Gelure</p> <p>Traumatisme mécanique</p>
Iatrogène et toxique	<p>Anticoagulants (nécrose coumarinique)</p> <p>Bléomycine</p> <p>Dermatite livédoïde de Nicolau (injection intra-artérielle accidentelle)</p> <p>Ergotisme</p> <p>Extravasation accidentelle de chimiothérapie, de canulation d'artère, etc.</p> <p>Injection intradermique ou hypodermique de produits déconditionnés (par exemple, <i>Subutex</i>, <i>Propofan</i>)</p> <p>Morsure de serpent et d'araignée</p> <p>Saturomètre digital des malades en réanimation</p> <p>Vasoconstricteurs (adrénaline, dopamine, etc.)</p>

1. Voir aussi tableau 17.14 du chapitre 17.9 (Nécroses digitales).

### 1) Panniculite calcifiante

Chez les insuffisants rénaux chroniques avec des troubles du métabolisme phosphocalcique, les calcifications tissulaires dermo-hypodermiques peuvent se voir dans d'autres situations que la calciphylaxie. Elles peuvent être isolées dans la calcinose cutanée métastatique (80) ou associées à une panniculite d'évolution nécrosante dans la panniculite calcifiante (81). Dans la calcinose cutanée métastatique, les dépôts calciques se font majoritairement en périarticulaire. La panniculite calcifiante qui survient le plus souvent après un traumatisme local est peu rapportée dans la littérature. Dans la plupart des cas il s'agit de nodules dermo-hypodermiques d'évolution nécrotique des zones riches en tissu adipeux suite à l'injection d'une héparine comportant des sels de calcium (81). Des calcifications vasculaires dermo-hypodermiques peuvent être visualisées à la biopsie cutanée en plus des dépôts calciques extracellulaires. Ces lésions guérissent rapidement après l'arrêt des injections. Il semblerait en fait que cette panniculite calcifiante appartienne au spectre de la calciphylaxie, et que l'on ne puisse pas vraiment les distinguer cliniquement et histologiquement.

### 2) Ulcère artériel

La calciphylaxie survenant principalement chez des patients de plus de 60 ans, insuffisants rénaux chroniques, éventuellement dialysés, diabétiques et hypertendus, il est fréquent qu'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs y soit associée. Des ulcères peuvent résulter de cette artériopathie, qu'il faudra distinguer des ceux liés à une calciphylaxie. L'absence ou la diminution des pouls distaux, la présence d'un souffle artériel sus-jacent, la présence d'une

claudication intermittente ou de douleur de décubitus préalables, la mise en évidence d'une ischémie par réalisation d'une TcPO2 et/ou d'une prise de pressions distales et la mise en évidence de sténoses ou d'occlusion par l'échographie doppler permettent d'orienter vers une cause macrovasculaire.

### 3) Angiodermite nécrotique

L'angiodermite nécrotique appelé également ulcère hypertensif ou ulcère de Martorell, apparaît brutalement souvent après un traumatisme même minime, sous la forme d'un ulcère nécrotique avec des bordures violacées parfois livédoïdes (82,83). Ces lésions siègent sur les jambes surtout au niveau de la face antéro-latérale, elles sont à l'origine d'intenses douleurs. L'angiodermite nécrotique survient en général chez des femmes de plus de 60 ans, ayant une hypertension artérielle et un diabète (82,83). Si une biopsie cutanée est réalisée, une fibrose sous endothéliale de la paroi des vaisseaux de petit et moyen calibre dermo-hypodermique est caractéristique, elle est à l'origine d'un épaissement de la paroi de ces vaisseaux et d'une réduction de leur lumière. Des calcifications de ces vaisseaux de petit et moyen calibre dermo-hypodermiques peuvent également être observées (82). La principale différence avec la calciphylaxie réside dans la profondeur des lésions cliniques aussi bien qu'histologiques, lesquelles sont en effet en général plus superficielles dans l'angiodermite nécrotique, alors qu'elles sont profondes, dermo-hypodermiques, dans la calciphylaxie. Néanmoins, les aspects cliniques et histologiques de l'angiodermite nécrotique sont donc proches de ceux de la calciphylaxie surtout dans sa forme distale isolée, raison pour laquelle nous comparerons ci-dessous nos cas de calciphylaxie avec des lésions distales isolées à ceux avec des lésions proximales puis aux données de la littérature concernant l'angiodermite nécrotique.

#### 4) Pyoderma gangrenosum

Certains aspects permettent de différencier le pyoderma gangrenosum d'une calciphylaxie. Dans le pyoderma gangrenosum, la lésion débute par une pustule ou un nodule douloureux qui par la suite s'ulcère. Les lésions s'étendent de manière centrifuge et sont limitées par un bourrelet périphérique bleu violacé, parfois creusé de clapiers purulents. A l'histologie, un infiltrat diffus dermique de polynucléaires neutrophiles, parfois altérés, est visualisé. Comme les autres dermatoses neutrophiliques, le pyoderma gangrenosum est associé à de nombreuses maladies comme les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, la polyarthrite rhumatoïde ou les leucémies myéloïdes.

#### 5) Vasculites nécrosantes

Les vasculites nécrosantes, telles que la vasculite leucocytoclasique d'évolution nécrosante, la périartérite noueuse et les vasculites liées aux ANCA, peuvent se différencier de la calciphylaxie par des signes cliniques (purpura palpable, lésions urticariennes, atteintes extracutanées), histologiques (nécrose de la paroi vasculaire, infiltrat inflammatoire périvasculaire, leucocytoclasie) et biologiques.

## 6) Vasculopathies thrombosantes

Le terme vasculopathie thrombosante peut s'appliquer à de nombreuses entités qui sont à l'origine d'atteinte de la microcirculation par un phénomène embolique ou thrombotique (Tableau 6). Elles sont à différencier des microangiopathies liées à l'altération de la paroi vasculaire que sont les vasculites sus-citées. Elles partagent un certain nombre d'aspects cliniques et histologiques.

L'existence d'un purpura rétifforme est un signe clinique qui traduit une microangiopathie thrombotique, sans préjuger de sa cause, il s'agit donc de l'aspect clinique le plus caractéristique de ces vasculopathies thrombosantes (84,85). Lorsque son installation et sa progression est rapide, il survient le plus souvent dans le cadre d'un syndrome catastrophique des anticorps antiphospholipides, d'un purpura fulminans ou d'une coagulation vasculaire disséminée systémique qu'il va falloir s'efforcer de rechercher à la biologie (86,87).

L'aspect histologique commun à ces vasculopathies thrombosantes est l'occlusion des vaisseaux de petits et moyens calibre dermo-hypodermique sans atteinte de la paroi de ces vaisseaux (85).

Tableau 6. Classification des vasculopathies thrombosantes (85)

TABLE 1 . Occlusive Nonvasculitic Vasculopathies	
Type of Occlusive Vasculopathy	Entities
Embolization	Cholesterol embolus
	Oxalate embolus
	Cutaneous intravascular metastasis from visceral malignancies
	Atrial myxoma
	Angiosarcoma
	Intralymphatic histiocytosis
	Intravascular lymphoma
	Libman– Sacks endocarditis in systemic lupus erythematosus
	Infective endocarditis
	Crystal globulin vasculopathy
	Hypereosinophilic syndrome
Platelet plugging	Foreign material
	Heparin necrosis
	Thrombocytosis secondary to myeloproliferative disorders
	Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria
	Reactive angioendotheliomatosis
Cold-related gelling or agglutination	Thrombotic thrombocytopenic purpura
	Cryofibrinogenemia
	Cryoglobulinemia
	Cold agglutinin syndrome
Vessel-invasive microorganisms	Crystalglobulinemia
	Echthyma gangrenosum
	Opportunistic fungi: aspergillosis, fusariosis
Systemic coagulopathies	Lucio phenomenon of lepromatous leprosy
	Disseminated strongyloidiasis
	Defects of C and S proteins
	Coumarin/warfarin-induced skin necrosis
Vascular coagulopathies	Disseminated intravascular coagulation
	Antiphospholipid antibody/LA syndrome
	Sneddon syndrome
	Livedoid vasculopathy (atrophie blanche)
	Atrophic papulosis (Degos disease)
	Cutaneous collagenous vasculopathy
Red cell occlusion syndromes	Reactive angioendotheliomatosis
	Stress reticulocyte adhesion
Miscellaneous	Cutaneous calciphylaxis
	Hydroxyurea-induced ulcers
	Occlusive vasculopathy induced by CL
	Contact dermatitis from fepradinol

*a) Nécrose cutanée aux AVK*

Un des principaux diagnostics différentiels de la calciphylaxie est la nécrose cutanée sous AVK. Cliniquement, il s'agit de bulles hémorragiques bordées par un purpura rétifforme qui évoluent vers des nécroses cutanées, principalement sur les zones riches en tissu adipeux. Ces lésions surviennent habituellement dans les 3 à 10 jours suivant l'initiation du traitement, préférentiellement chez des patients ayant un déficit en protéine C plus rarement en protéine S, mais elles peuvent survenir en l'absence de déficit en ces facteurs anti-coagulants. Cette nécrose cutanée s'explique par un état pro-coagulant transitoire à l'initiation des AVK car le taux de protéine C et S, inhibiteurs de la coagulation naturels vitamine K dépendants, décroît plus rapidement que celui des facteurs pro-coagulants vitamine-K dépendants du fait d'une demi-vie plus courte. Quand ces nécroses cutanées surviennent de manière stéréotypée dans les jours suivant l'introduction des AVK, il est aisé de faire la distinction avec une calciphylaxie. Cependant des nécroses tardives aux AVK existent, déclenchées par une interaction médicamenteuse (aspirine, anti-inflammatoires non stéroïdiens) (88), une cholestase (89), une insuffisance hépatocellulaire aiguë concomitante d'une décompensation cardiaque (90), une infection traitée par antibiothérapie sur un déficit en protéine C (91). L'inobservance thérapeutique n'est pas à proprement parler une cause de nécrose cutanée tardive car dans ce cas les AVK sont réintroduits les jours précédents les lésions cutanées. Il n'est pas toujours simple de mettre en évidence ces facteurs déclenchants de nécrose tardive aux AVK qui peuvent alors passer pour une calciphylaxie. L'histologie est une aide

diagnostique mais limitée car, lors d'une nécrose cutanée aux AVK, un aspect de vasculopathie thrombosante avec des thromboses dermo-hypodermiques non inflammatoires est visualisé, ce qui fait également partie des aspects histologiques observés dans la calciphylaxie.

Le diagnostic différentiel peut devenir presque nosologique dans les cas de calciphylaxie survenant chez des patients prenant des AVK, ce qui est une situation fréquente. Lorsque les lésions cutanées surviennent au décours des premières prises d'AVK, ce diagnostic de nécrose cutanée aux AVK doit être systématiquement évoqué et les moyens mis en œuvre pour le diagnostiquer, en sachant que les dosages de protéine C chez un patient sous AVK n'ont guère de signification en dehors de leur normalité qui éliminerait le diagnostic de nécrose aux AVK, et qu'il faudra penser à les réaliser à distance. Mais chez les patients depuis longtemps sous AVK il conviendrait également d'évoquer ce diagnostic du fait de possibles déficits transitoires en protéine C, déclenchés par exemple par une infection ; cet état de déficit étant par définition transitoire, le contrôle à distance du dosage de la protéine C serait d'interprétation difficile.

La cicatrisation des lésions de nécroses cutanées aux AVK serait plus rapidement obtenue suite à l'arrêt des AVK que lors d'une calciphylaxie où une ischémie chronique persiste du fait de la réduction de la lumière des vaisseaux de petit et moyen calibre liée aux dépôts calciques pariétaux (70).

#### *b) Vasculopathie livédoïde*

La vasculopathie livédoïde est une entité anatomo-clinique qui se manifeste par des lésions purpuriques rapidement nécrotiques, qui laissent place à des ulcérations de petite taille, très douloureuses, bordées par un anneau violacé (92). A la biopsie cutanée, des thromboses des

vaisseaux dermiques sont observées. La vasculopathie livédoïde serait l'expression clinique d'un processus thrombotique survenant dans des situations variées : une insuffisance veineuse, un diabète, un tabagisme, des connectivites, une thrombophilie (92).

Ces manifestations cliniques et histologiques, ainsi que les comorbidités associées peuvent faire hésiter avec une calciphylaxie. Cependant certains éléments permettent de distinguer ces deux entités. La vasculopathie livédoïde est une maladie chronique qui évolue par poussées, le plus souvent chez des femmes d'âge moyen. La localisation préférentielle des lésions cutanées est la région des malléoles. Les ulcères cutanés régressent en plusieurs semaines en laissant des cicatrices atrophiques stellaires à de type atrophie blanche à bordures télangiectasiques et pigmentées. Une neuropathie périphérique serait associée à la vasculopathie livédoïde dans la moitié des cas (92). Au microscope, une fibrose péri-capillaire est visualisée en plus des thromboses, avec parfois une nécrose pariétale mais sans inflammation neutrophilique et sans leucocytoclasie (85).

### *c) Syndrome des anticorps antiphospholipides (SAPL)*

Les manifestations cutanées du syndrome des anticorps antiphospholipides sont soit le reflet d'une microangiopathie thrombosante (livedo ramifié, purpura réticulé ou rétifforme, vasculite livédoïde, nécroses focales porcelainées de types Degos, gangrènes distales superficielles) soit d'un processus thrombo-embolique des gros vaisseaux (ulcères de jambe, nécroses proximales, gangrènes, acrocyanose, hémorragies sous-unguéales) (93). Dans le cas d'une atteinte de la microcirculation, des thromboses des vaisseaux de petit et moyen calibre dermo-hypodermiques, sans inflammation, sont à rechercher (85). Lors d'un syndrome catastrophique des anticorps antiphospholipides, déclenché par une infection, une chirurgie ou un arrêt de l'anticoagulation, des lésions purpuriques rétifformes ou à bords géographiques peuvent

apparaître de manière brutale et évoluer rapidement vers de vastes zones nécrotiques. La biopsie cutanée confirme le processus thrombotique. Les aspects clinico-histologiques de la microangiopathie thrombotique liée au SAPL peuvent s'observer lors d'une calciphylaxie. De plus des anticorps antiphospholipides ont été observés chez des patients souffrant de calciphylaxie (17).

## V. Pronostic

Le pronostic de la calciphylaxie est mauvais avec un taux de mortalité de 30% à 6 mois, de 50% à un an et de 80% à 2 ans (2,3,14). Le taux de mortalité serait 2,5 à 3 fois plus élevé pour les hémodialysés souffrant de calciphylaxie par rapport aux hémodialysés sans calciphylaxie (48). Selon Weenig et al, le taux de mortalité serait le même que les patients soient hémodialysés ou non et que les lésions de calciphylaxie soient proximales ou distales (14).

La principale cause de décès est un sepsis suite à une surinfection des lésions cutanées.

La morbidité est très importante. Les douleurs sont intenses et très invalidantes à l'origine d'une perte d'autonomie, d'une grabatisation avec des difficultés pour se déplacer et un alitement. Elles sont également à l'origine d'insomnies, d'anorexie et d'amaigrissement. Un syndrome dépressif réactionnel peut se développer. Les hospitalisations sont fréquentes et récurrentes.

## VI. Traitement

### A) Prise en charge multidisciplinaire

Pour une prise en charge optimale permettant de tenir compte de l'ensemble des aspects de la calciphylaxie et de ses complications, différents spécialistes doivent intervenir. Le néphrologue a un rôle clé dans la gestion de l'insuffisance rénale chronique, des troubles phosphocalciques associés et de l'hémodialyse. Le dermatologue coordonne la gestion des lésions cutanées. Un spécialiste de la douleur peut intervenir si une antalgie optimale n'arrive pas à être obtenue par les précédents intervenants. Le chirurgien peut être sollicité pour une détersion chirurgicale des lésions cutanées. Un spécialiste en soins palliatifs peut aider à la prise en charge en cas d'évolution péjorative. Bien sûr l'équipe soignante n'est pas en reste et elle intervient en premier plan pour prodiguer les soins. Un nutritionniste ou un psychologue peuvent utilement apporter leur aide également.

### B) Analgésie

En premier lieu, le clinicien doit lutter contre la douleur intense qui caractérise les lésions cutanées de calciphylaxie. Pour cela il utilisera tout d'abord les antalgiques usuels allant du paracétamol aux opioïdes. Cependant la morphine et la codéine doivent être évités chez les dialysés du fait de l'accumulation de leurs métabolites neurotoxiques (67,94,95). L'oxycodone et le tramadol peuvent être utilisés mais avec prudence et adaptation des doses chez ces insuffisants rénaux car leur demi-vie s'allonge et ils peuvent s'accumuler (95,96). Le fentanyl

semble le plus sûr d'utilisation chez les insuffisant rénaux mais il n'est pas dialysable, il faut donc se méfier de sa longue demi-vie quand il est administré par voie transdermique (95).

La cause exacte de la douleur n'est pas clairement identifiée, l'ischémie en serait à l'origine mais une composante neuropathique peut intervenir du fait de l'inflammation ou de l'ischémie des nerfs (67). Pour cette raison, une analgésie multimodale en utilisant des opioïdes et des adjuvants non opioïdes ciblant notamment la composante neuropathique comme la gabapentine, la kétamine ou des anesthésiques utilisés au niveau spinal peuvent parfois aider à mieux lutter contre la douleur (67).

### C) Gestion des plaies

Le but est de déterger la nécrose et la fibrine afin d'accélérer la cicatrisation et d'éviter la surinfection. La détersion quotidienne lors de la réfection des pansements peut s'avérer impossible du fait d'intenses douleurs. Il est indispensable d'anticiper la réfection des pansements par une antalgie adaptée.

La détersion chirurgicale est à décider au cas par cas. Elle est surtout indiquée pour les lésions cutanées surinfectées et les larges zones de nécrose. Les lésions cutanées stables non infectées avec une zone nécrotique de petite taille peuvent être gérées par une détersion chimique. Une détersion chirurgicale améliorerait la survie d'après certaines études rétrospectives (3,14). Ainsi sur 63 cas de calciphylaxie vus à la Mayo Clinic (14), le taux de survie était de 61,6% pour les patients ayant été opérés contre 27,4% pour ceux qui ne l'ont pas été, mais les patients n'ont pas été appariés selon la sévérité de leur maladie. On manque en réalité d'études contrôlées prospectives permettant de confirmer cette impression. Un traitement par pression négative peut

accélérer la cicatrisation en post opératoire. Une fois que l'ulcère est plus propre avec un tissu de granulation, une greffe de peau mince peut être envisagée.

Un traitement par oxygénothérapie hyperbare peut s'avérer efficace dans la calciphylaxie en augmentant l'oxygénation des tissus. Dans une étude rétrospective portant sur 34 patients avec surtout des lésions distales de calciphylaxie, l'oxygénothérapie hyperbare aurait permis une cicatrisation complète chez un tiers des patients et une amélioration chez un autre tiers, après en moyenne 44 séances sur une durée de 2 mois (97). Cependant sa disponibilité, son prix et les douleurs occasionnées par le transport de patients souvent devenus grabataires sont des freins à la diffusion de ce traitement.

Quelques cas de détersion efficace des lésions de calciphylaxie par larvothérapie ont été publiés (98). Les larves majoritairement utilisées sont celles de la mouche verte *Lucilia sericata*. Ce traitement peut être à l'origine de douleurs et de saignements surtout chez les patients anticoagulés.

La dénutrition est fréquente chez les patients souffrant de calciphylaxie du fait d'une diminution des apports alimentaires et d'une augmentation des pertes protéino-énergétiques à cause de l'inflammation et des plaies chroniques. Cette dénutrition ralentie la cicatrisation cutanée. Une prise en charge nutritionnelle est nécessaire, pouvant nécessiter la mise en place d'une sonde naso-gastrique.

## D) Elimination des facteurs de risque

### 1) Correction des anomalies du métabolisme phosphocalcique

L'hypercalcémie et l'hyperphosphorémie doivent être corrigées. La supplémentation en vitamine D et en calcium, notamment via les chélateurs calciques du phosphore, doit être arrêtée. Les bains de dialyse riches en calcium doivent être évités. Les chélateurs non calciques du phosphore sont indispensables pour lutter contre l'hyperphosphorémie. Si tout ceci ne suffit pas, la fréquence et la durée des séances d'hémodialyse peuvent être augmentées.

La valeur optimale de la parathormone (PTH) lors d'une calciphylaxie n'est pas connue. Les valeurs extrêmes doivent être évitées (99,100). Afin de lutter contre une hyperparathyroïdie, il est possible d'opter soit pour une approche médicale grâce notamment aux calcinomimétiques dont le cinacalcet, soit pour une prise en charge chirurgicale.

Dans l'essai randomisé EVOLVE portant sur plus de 3.500 patients sous hémodialyse, l'administration de cinacalcet a permis une diminution du taux médian de PTH de 690  $\mu\text{g}$  par millilitres à 300  $\mu\text{g}$  par millilitres (101). Dans cet essai, l'incidence de calciphylaxie était diminuée dans le groupe sous cinacalcet par rapport au groupe sous placebo. Le faible nombre de calciphylaxie dans cet essai ne permettait cependant pas une étude plus approfondie. Le rôle du cinacalcet lors d'une calciphylaxie installée reste en fait à étudier.

La parathyroïdectomie expose au risque d'une diminution brutale et irréversible du taux de PTH pouvant conduire à un syndrome des os affamés (« hungry bone syndrome »), qu'il faudra traiter par des fortes doses de calcium et de vitamine D (102–104). Cette supplémentation vitamino-calcique peut être à l'origine d'une exacerbation des lésions de calciphylaxie (104).

La parathyroïdectomie semble donc indiquée qu'en cas de taux très élevés de PTH (>800 µg par millilitres) réfractaires au traitement médical par cinacalcet (102).

## 2) Gestion du traitement anticoagulant

La gestion du traitement anticoagulant est très compliquée chez ces patients car il faut prendre en compte la plupart du temps leur insuffisance rénale chronique terminale, la calciphylaxie et les comorbidités cardio-vasculaires nécessitant l'anticoagulation curative. La poursuite du traitement par anti-vitamine K n'est souvent pas possible du fait de son implication dans la calciphylaxie et les autres traitements anticoagulants sont pour la plupart contre indiqués du fait de l'insuffisance rénale chronique terminale.

Il convient de vérifier tout d'abord l'indication de l'anticoagulation curative et de confronter le risque thrombotique au risque d'extension de la calciphylaxie. Si l'indication du traitement anticoagulant n'était pas bien posée et que le risque lié à la calciphylaxie est supérieur à celui de faire des thromboses, le traitement par AVK peut être éventuellement arrêté.

Si le risque thrombotique est important, il faut trouver une alternative. Les héparines non fractionnées sont les seules validées pour un traitement curatif chez l'insuffisant rénal chronique terminal. Elles peuvent être utilisées soit en injections sous cutanées pluriquotidiennes, soit en perfusion intraveineuse continue. Cette dernière option n'est possible que lors d'une hospitalisation, elle limite les déplacements favorisant la grabatisation. Le Temps de Céphaline Activé (TCA) doit être surveillé de manière très régulière ce qui complique leur utilisation.

Une autre alternative lorsque le débit de filtration glomérulaire est supérieur à 20 mL/min est une héparine de bas poids moléculaire (HBPM), la tinzaparine qui serait moins sujette que les

autres à une accumulation lors d'une insuffisance rénale chronique du fait de son poids moléculaire élevé (105–107). Elle semble aussi pouvoir être utilisée avec précautions lors d'une insuffisance rénale chronique terminale notamment sous hémodialyse (108,109). Elle a l'avantage de nécessiter moins d'injections et une surveillance biologique moins régulière.

Quand les injections sous cutanées ne peuvent pas être évitées, il importe de varier les sites d'injections afin d'éviter de déclencher des lésions de calciphylaxie suite aux traumatismes répétés.

Les anticoagulants oraux directs (AOD) sont une alternative aux AVK quand la clairance de la créatinine est supérieure à 15 mL/min. En dessous de cette clairance, ils sont contre indiqués en Europe. Cependant aux Etats-Unis, la Food and Drug Administration (FDA) autorise l'apixaban chez les insuffisants rénaux terminaux dialysés ou non du fait de multiples voies d'élimination notamment hépatique, rénale et fécale. L'efficacité de l'apixaban serait identique à celles des AVK chez ces patients insuffisants rénaux chroniques terminaux et le risque d'hémorragie majeure serait même moindre sous cet AOD (110). Cette molécule pourrait donc être une alternative aux AVK lors d'une calciphylaxie même urémique (111,112). Bien que certains auteurs recommandent de l'employer à demi-dose (113), la posologie utilisée chez les non insuffisants rénaux semble plus efficace sans augmenter le risque hémorragique, la FDA préconise en effet de ne pas adapter la dose (110,114).

## E) Modalités de dialyse et transplantation

En augmentant la durée ou la fréquence des séances de dialyse, la cicatrisation des lésions cutanées peut être accélérée chez les dialysés (115). En faisant plus de 3 séances hebdomadaires de 4 heures d'hémodialyse, on lutte davantage contre les anomalies du métabolisme

phosphocalcique comme l'hypercalcémie, l'hyperphosphorémie et l'hyperparathyroïdie. Chez les dialysés péritonéaux, le recours à l'hémodialyse peut s'avérer bénéfique grâce à un meilleur contrôle du métabolisme phosphocalcique.

Dans certains cas, les lésions de calciphylaxie ont cicatrisé après une transplantation rénale (116,117). La transplantation rénale serait bénéfique car elle permet de récupérer une fonction rénale normale et de mieux contrôler le métabolisme phosphocalcique. Cependant des cas de calciphylaxie sont aussi survenus suite à une transplantation rénale ou hépatorénale (118,119). L'utilité de la transplantation rénale dans la calciphylaxie est donc incertaine. Son indication est à discuter au cas par cas.

## F) Agents pharmaceutiques

### 1) Thiosulfate de sodium

Le thiosulfate de sodium, qui a été initialement utilisé comme un antidote à l'intoxication au cyanure, a par la suite été utilisé pour dissoudre des lithiases urinaires calciques (120) puis des calcinoses tumorales (121,122). Ainsi Cicone et al ont eu l'idée de l'utiliser la première fois dans la calciphylaxie en 2004 (123).

Son mécanisme d'action n'est pas encore clairement établi. Il s'agit d'un chélateur de cations tel que le calcium, il forme ainsi des complexes de thiosulfate de calcium, à partir des dépôts calciques vasculaires et tissulaires, qui sont éliminés par voie biliaire et rénale. Il aurait également une action antioxydante grâce à la production d'oxyde nitrique et de glutathion à partir des espèces réactives de l'oxygène et du glutathion oxydé (18). Cette action anti oxydante lui permet de restaurer la fonction des cellules endothéliales. Il posséderait aussi une action

vasodilatatrice via la production de sulfure d'hydrogène (124,125). Il inhiberait également la calcification des adipocytes et empêcherait ces derniers d'induire une calcification des cellules musculaires lisses vasculaires (32). Deux études rétrospectives portant sur des dialysés souffrant de calciphylaxie traités par thiosulfate de sodium ont montré une amélioration ou une guérison des lésions cutanées dans plus de 70% des cas (126,127). Cependant il est difficile de conclure sur l'efficacité du thiosulfate de sodium d'après ces études rétrospectives sans groupe contrôle.

La dose la plus fréquemment utilisée est de 25 g en intraveineux trois fois par semaine pendant les 30 à 60 dernières minutes de la séance d'hémodialyse. La dose lors de la dialyse péritonéale ou hors dialyse est moins standardisée. Des adaptations posologiques selon la durée, la fréquence de la dialyse et le poids sont nécessaires (99,128). Ainsi une demi-dose (12.5 g) sera proposée en cas de poids inférieur à 60 kg afin de limiter les effets secondaires. La durée optimale du traitement n'est pas connue.

Les effets secondaires sont l'hypervolémie, l'hypocalcémie, l'allongement de l'intervalle QT, l'hypotension, l'acidose métabolique, les nausées, les vomissements et les céphalées. Ces trois derniers effets secondaires peuvent s'atténuer avec la répétition des injections, ils peuvent également être prévenus en faisant une titration avec augmentation progressive de la posologie (70). Mais, globalement, ce traitement est bien toléré.

L'injection intralésionnelle de thiosulfate de sodium a été proposée comme alternative en cas de mauvaise tolérance systémique ou de lésions cutanées limitées (129).

L'administration de thiosulfate de sodium en intrapéritonéal chez les dialysés péritonéaux s'est avéré parfois efficace, mais elle expose au risque de péritonite chimique (130,131).

## 2) Autres

### *a) Biphosphonates*

Les biphosphonates ont parfois été utilisés pour traiter la calciphylaxie avec succès (132,133). Ainsi dans la série de Torregrosa et al, 11 patients ont été traités avec succès par biphosphonates oraux ou intraveineux sans effet secondaire (132). Le mécanisme d'action des bisphosphonates dans la calciphylaxie n'est pas connu. Ils pourraient agir en diminuant la production de cytokines pro-inflammatoires par les macrophages (134) ou en favorisant la production d'ostéoprotégérine qui inhibe la voie RANK (135). Cependant les biphosphonates sont contre-indiqués ou non recommandés lors d'une insuffisance rénale sévère à terminale car leur élimination est principalement rénale avec un risque d'accumulation et de toxicité non étudié (136). De plus, certains bisphosphonates peuvent altérer la fonction rénale comme l'acide zolédronique via une nécrose tubulaire aigüe (137). L'ibandronate n'entraînerait pas d'altération de la fonction rénale (138). Par ailleurs, les biphosphonates peuvent favoriser un syndrome des os adynamiques lors d'une insuffisance rénale chronique terminale (132).

### *b) Activateur tissulaire du plasminogène*

L'activateur tissulaire du plasminogène, l'alteplase, est un thrombolytique qui est utilisé habituellement à la phase aiguë d'infarctus du myocarde, d'embolies pulmonaires et d'accidents ischémiques cérébraux. Il a été employé à de faibles doses (10mg) de façon anecdotique pour traiter des lésions cutanées liées à des vasculopathies thrombosantes telles qu'une vasculopathie livédoïde (139) ou lors d'un syndrome des anticorps antiphospholipides (140). Dans l'hypothèse qu'une occlusion dans le cadre d'une hypercoagulabilité est nécessaire

à la pathogenèse de la calciphylaxie, Sewell et al ont employé cet activateur tissulaire du plasminogène chez un patient souffrant de calciphylaxie (141). Par la suite El-Azhari et al ont publié une série de 15 cas de calciphylaxie, dont le précédent, traités par alteplase intraveineux à faibles doses pour une durée moyenne de 11 jours (142). Une amélioration a été obtenue chez deux tiers des patients mais les deux tiers décédèrent quand même avec un délai médian de survenue du décès après diagnostic de 3,6 mois (142). Il n'y avait pas d'amélioration significative de la survie en comparant aux données de la série de Weenig et al (14,142). De plus le risque hémorragique était majeur puisque 60% des patients ont eu une hémorragie dont un tiers menaçant le pronostic vital (142), un monitoring rigoureux lors d'une hospitalisation est donc nécessaire. Le rapport bénéfice-risque de ce traitement semble mauvais.

### *c) Vitamine K*

Le déficit en MGP carboxylée jouerait un rôle majeur dans la pathogenèse de la calciphylaxie. Cette carboxylation de la MGP est dépendante de la vitamine K. Une supplémentation en vitamine K pourrait augmenter l'activité de la MGP. Ainsi cette supplémentation est à l'étude actuellement (13).

## DEUXIÈME PARTIE : PATIENTS ET MÉTHODES

### I. Type de l'étude et inclusion des cas

Il s'agit d'une étude descriptive, rétrospective et multicentrique.

Dans un premier temps, nous avons recensé tous les cas enregistrés sous le terme « calciphylaxie » à la Clinique Dermatologique des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg et à l'Hôpital Pasteur de Colmar entre janvier 2001 et juillet 2018.

Puis nous avons validé, ou non, le diagnostic de calciphylaxie en retenant le diagnostic comme « certain » ou « probable » d'après les critères d'inclusion et d'exclusion sous-jacents ; les cas « douteux » ont été exclus.

Les **critères d'inclusion** étaient :

- Critères cliniques :
  - Induration(s) hypodermique(s) hyperalgique(s)
  - Ulcère(s) nécrotique(s)
  - Livédo
  - Localisation sur les zones adipeuses ou sur les membres
- Critères histologiques :
  - Dépôts calciques pariétaux des vaisseaux de petit et moyen calibre dermo-hypodermiques
  - Dépôts calciques extravasculaires dermo-hypodermiques
  - Thrombose des vaisseaux de petit et moyen calibre dermo-hypodermique

Le **critère d'exclusion** était la présence d'un autre diagnostic plus probable.

Le diagnostic de calciphylaxie était considéré comme « certain » en cas d'au moins 2 critères cliniques et 2 critères histologiques, comme « probable » en cas d'au moins 3 critères cliniques ou d'au moins 2 critères cliniques et d'un 1 critère histologique. Le critère clinique concernant la localisation était obligatoire.

La présence d'une insuffisance rénale chronique sévère à terminale était un critère supplémentaire faisant passer le diagnostic de « probable » à certain.

Ces critères étant définis de façon assez arbitraire, nous ne manquerons pas de discuter leur valeur lors de l'analyse des résultats.

Nous avons extrait les caractéristiques cliniques, histologiques, radiologiques, biologiques et évolutives de ces cas de calciphylaxie.

## II Recueil des données

Les données suivantes ont été obtenues à partir des dossiers médicaux :

### **Données générales :**

- Age et date de naissance
- Ville d'inclusion
- Antécédents personnels du patient (diabète de type 2, pathologie hépatique, néoplasie, hémopathie, hyperparathyroïdie, pathologie auto-immune ou auto-inflammatoire, coagulopathie, surpoids ou obésité avec indice de masse corporel)
- Traitements en cours (AVK, héparine, corticothérapie générale, insuline, supplémentation vitamino-calcique, antalgiques, modalités de dialyse (hémodialyse, dialyse péritonéale))

### **Données cliniques :**

- Date de début de la maladie
- Facteur déclenchant traumatique ou autre (médicamenteux)
- Description des lésions cutanées (nombre et type de lésion, localisation, douleur)

### **Données radiologiques :**

- Radiographie standard des parties molles, scintigraphie osseuse, écho-doppler artérioveineuse des membres inférieurs

### **Données biologiques :**

- Fonction rénale avec clairance de la créatinine, bilan phosphocalcique avec calcémie, phosphorémie, parathormone (PTH), vitamine D, albumine, bilan auto-immun avec anticorps anti-nucléaires, anticorps anti-antigènes solubles, anticorps anti-cytoplasme

des neutrophiles, bilan de thrombophilie avec protéine C, protéine S, homocystéinémie, anticorps anti-cardiolipine, anticorps anti-Béta-2-Glycoprotéine 1, anticoagulant circulant, cryoglobulinémie, mutation du facteur II et V

**Traitements réalisés :**

- Détersion chirurgicale, pansement à pression négative, oxygénothérapie hyperbare, thiosulfate de sodium, gestion du traitement anticoagulant, antalgiques, calcinomimétiques et parathyroïdectomie, antibiothérapie, gestion de la dialyse

**Données évolutives :**

- Complications (surinfections des lésions, sepsis à point départ cutané)
- Amélioration partielle ou cicatrisation
- Date du décès éventuel et cause
- Survie
- Récidive(s) éventuelle(s)

Lorsque que les patients avaient été perdus de vue, le médecin généraliste a été contacté par téléphone.

**Données histologiques :**

Nous avons relu au microscope tous les cas qui ont été biopsiés. Nous disposions d'une ou plusieurs lames colorées en hématoxyline-éosine et dans quelques cas avec la coloration de Von Kossa. De nouvelles lames avec la coloration de Von Kossa ont été effectuées lorsqu'il n'en existait pas de façon à avoir une coloration Von Kossa pour tous les cas qui ont été biopsiés.

Les caractéristiques histologiques suivantes ont été étudiées au microscope optique :

- Dépôts calciques vasculaires dermo-hypodermiques
- Dépôts calciques extravasculaires dermo-hypodermiques
- Taille des dépôts calciques
- Thrombose
- Nécrose épidermique
- Nécrose adipocytaire

- Panniculite septale ou lobulaire

### III) Statistiques

Les variables qualitatives ont été présentées sous forme d'effectifs et de pourcentages. Les variables quantitatives ont été décrites en utilisant la moyenne ou la médiane. Le lien entre deux variables qualitatives a été calculé par le test exact de Fischer du fait des faibles effectifs. Le lien entre une variable qualitative et une variable quantitative a été calculé par le test de Mann-Whitney. Nous avons utilisé plusieurs tests statistiques pour réaliser des comparaisons entre les différents groupes : le test exact de Fischer ou le test du Chi2 pour les variables qualitatives selon l'effectif et le test de Wilcoxon pour les variables quantitatives. Une valeur de  $\rho < 0,05$  était considéré comme statistiquement significative. Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel R version 3.4.4.

## TROISIEME PARTIE : RESULTATS

### I. Résultats concernant l'ensemble de la population

#### A) Données épidémiologiques

De janvier 2001 à juillet 2018, 39 cas de possibles calciphylaxie ont été répertoriés, 20 à la Clinique Dermatologique des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg et 19 à l'Hôpital Pasteur de Colmar. Selon nos critères définis dans le chapitre de méthodologie, il y avait en définitive 32 calciphylaxies certaines, 5 probables (Tableau 7). Deux cas ont été exclus car un autre diagnostic était plus probable. Nous avons donc inclus au total 37 cas, 19 suivis à Strasbourg et 18 à Colmar. Il y avait 20 femmes et 17 hommes soit un sex-ratio de 0,85. L'âge moyen de notre population au moment du diagnostic était de 68,1 ans allant de 29 ans à 88 ans. L'âge médian était de 70 ans.

Tableau 7. Application des critères diagnostiques à nos cas de calciphylaxie

Patient	Livedo	Ind Hypod	Ulc Nec	Adip/mb	Calc vasc	Thrombose	Calc extraV	IRC	Prob Diag
1	+	-	+	+	+	+	-	-	C
2	+	+	+	+	+	+	+	+	C
3	+	-	+	+	+	-	-	+	C
4	+	-	+	+	+	-	+	+	C
5	+	+	-	+	+	-	+	-	C
6	+	-	+	+	+	+	-	+	C
7	+	+	+	+	-	+	-	+	C
8	-	-	+	+	+	-	-	-	P
9	+	+	-	+	+	+	+	+	C
10	+	-	+	+	-	-	+	-	P
11	+	-	+	+	+	+	-	+	C
12	+	+	+	+	-	-	-	+	C
13	+	+	+	+	0	0	0	+	C
14	+	+	+	+	+	+	-	+	C
15	+	+	+	+	+	+	-	+	C
16	+	+	+	+	+	-	-	-	P
17	+	-	+	+	+	+	-	+	C
18	+	+	+	+	+	+	-	+	C
19	-	+	-	+	+	-	-	+	C
20	+	+	+	+	-	-	-	+	C
21	+	+	+	+	+	-	+	+	C
22	+	+	+	+	+	+	+	+	C
23	+	+	+	+	+	+	+	+	C
24	+	-	+	+	+	+	+	+	C
25	+	-	+	+	+	-	-	-	P
26	+	-	+	+	-	-	-	-	P
27	+	+	+	+	-	-	-	+	C
28	+	+	+	+	0	0	0	+	C
29	+	+	+	+	0	0	0	+	C
30	+	+	+	+	+	+	-	-	C
31	+	-	+	+	0	0	0	+	C
32	+	-	+	+	0	0	0	+	C
33	+	+	+	+	0	0	0	+	C
34	+	+	+	+	+	-	+	+	C
35	+	+	+	+	0	0	0	+	C
36	-	-	+	+	+	-	+	+	C
37	+	+	+	+	-	-	-	+	C
TOTAUX	34/37	23/37	34/37	37/37	23/30	14/30	11/30	29/37	

Ind Hypod = Induration hypodermique

Ulc Nec = Ulcère nécrotique

Adip/mb = Localisé sur les zones adipeuses ou les membres.

Calc vasc = Calcifications vasculaires dermo-hypodermique

Calc extravasc = Calcifications extravasculaires dermo-hypodermique

IRC = Insuffisance rénale chronique sévère à terminale

Prob Diag = Probabilité diagnostique

+ = présent

- = absent

0 = non disponible

## B) Comorbidités, traitements associés et facteur déclenchant

### 1) Fonction rénale et cas de calciphylaxie urémique

La créatininémie et la clairance de la créatinine étaient connues pour trente-six patients. Vingt-quatre patients avaient une insuffisance rénale chronique terminale (clairance de la créatinine < 15mL/min), dont 17 traités par dialyse, et 4 patients une insuffisance rénale chronique sévère non dialysée (clairance de la créatinine entre 15 et 30mL/min). A ces 28 patients s'ajoutaient une patiente avec une insuffisance rénale chronique terminale connue, traitée par dialyse, mais non chiffrée. Nous disposons donc de 29 cas de calciphylaxie urémique (18 dialysés, 11 non dialysés), avec une créatininémie moyenne de 431 $\mu$ mol/L et une clairance de la créatinine moyenne de 11,1mL/min. Douze d'entre eux étaient sous hémodialyse et 6 sous dialyse péritonéale. Parmi ces 18 patients, les deux tiers étaient sous dialyse depuis plus de 2 ans. La durée moyenne de dialyse avant le diagnostic de la calciphylaxie était de 62,2 mois et la médiane de 39 mois.

Les causes d'insuffisance rénale chronique étaient : une néphropathie diabétique (n=12), une néphropathie vasculaire (n=13), un syndrome cardio-rénal (n=3), une polykystose rénale autosomique dominante (n=1), une néphrectomie suite à une tumeur rénale (n=1) ou une lithiase urinaire (n=1), des pyélonéphrites à répétition (n=2), une néphropathie myélomateuse (n=1), un rein unique congénital (n=1), une nécrose tubulaire aigue post-chirurgicale avec choc hémorragique (n=1), une glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux d'IgA (n=1), une glomérulopathie sur purpura rhumatoïde (n=1), une néphropathie tubulo-interstitielle chronique sans plus de précision (n=1). Chez 10 patients, la néphropathie était d'origine mixte avec deux des causes sus-citées associées.

Quatre de nos patients avaient eu au moins une transplantation rénale, 3 avec une insuffisance rénale terminale au moment du diagnostic de calciphylaxie suite à un rejet du greffon, dont 2 traités par dialyse et un avec une insuffisance rénale modérée. Deux de ces patients avaient eu deux transplantations rénales. Les causes de néphropathie chez ces patients transplantés étaient : des pyélonéphrites à répétition, une néphropathie tubulo-interstitielle chronique, une hyalinose segmentaire et focale et une polykystose rénale autosomique dominante. Le délai entre la dernière transplantation et le diagnostic de calciphylaxie allait de 1 à 14 ans.

## 2) Cas de calciphylaxie non urémique

Huit patients avaient une fonction rénale préservée ou une insuffisance rénale chronique modérée ne permettant pas de conclure à une calciphylaxie urémique. Parmi ces 8 patients, 5 avaient une insuffisance rénale chronique modérée (clairance de la créatinine entre 30 et 60mL/min), 3 une clairance de la créatinine supérieure à 60mL/min.

Ils avaient tous plusieurs autres facteurs de risque connus de calciphylaxie : un surpoids ou une obésité (n=6), un diabète de type 2 (n=5), un traitement par AVK (n=6), une cirrhose (n=3), une perte de poids majeure en peu de temps (n=2), une hypoalbuminémie (n =2), une hémopathie (n=2), une corticothérapie au long cours (n=2), un déficit en protéine C (n=1), des anticorps anticardioline (n=1) et une hyperparathyroïdie secondaire (n=1). Une patiente avait eu une transplantation rénale dans le passé, précédée de plusieurs années d'hémodialyse.

### 3) Surpoids et obésité

Trente-trois patients sur 37 souffraient de surpoids ou d'obésité. L'indice de masse corporelle (IMC) moyen était de 31.8 kg/m<sup>2</sup>. L'IMC manquait chez 4 patients mais un surpoids ou une obésité étaient mentionnés dans le dossier médical.

### 4) Diabète et hypertension artérielle

Vingt-cinq patients étaient diabétiques dont 20 avec insuffisance rénale chronique sévère à terminale. Il s'agissait d'un diabète insulino-réquant dans 14 cas. Trente-et-un patients étaient hypertendus.

### 5) Hypoalbuminémie

L'albuminémie était basse (< 35g/L) chez 16 patients, normale chez 16 autres et non connue dans 5 cas.

### 6) Anticoagulation par anti-vitamine K et autres traitements

Trente-et-un patients étaient anticoagulés par AVK depuis de nombreux mois à années. Le délai entre le début de l'anticoagulation curative par AVK et le diagnostic de la calciphylaxie étaient connus chez 10 patients. Il était en moyenne de 8,1 ans, allant de 3 mois à 28 ans. Un seul patient avait eu un changement récent de molécule d'AVK, passant de la coumadine à la fluindione.

Deux patientes étaient traitées par héparines de bas poids moléculaire (HBPM) à doses préventives.

Quatorze patients étaient sous insulinothérapie.

Quatre patients étaient traités par une corticothérapie au long cours.

Vingt-quatre patients étaient supplémentés en vitamine D (n=22) et/ou en calcium (n=8).

7) Cirrhose, néoplasie, hémopathie, maladies auto-immunes et autres

Cinq patients souffraient de cirrhose, d'origine alcoolique, virale ou métabolique. Parmi eux, deux avaient une insuffisance rénale chronique sévère à terminale associée.

Quatre patients avaient une néoplasie ou une hémopathie évolutive : un carcinome hépatocellulaire, une leucémie lymphoïde chronique, un lymphome de Hodgkin et un myélome.

La moitié avait une insuffisance rénale chronique à terminale associée.

Un patient était suivi depuis de nombreuses années pour une polyarthrite rhumatoïde.

Aucun cas de maladie auto-inflammatoire ou d'hyperparathyroïdie primaire n'a été identifié.

8) Facteur déclenchant

Dans 5 cas un facteur déclenchant traumatique était retrouvé. Il s'agissait d'une injection sous cutané d'héparine non fractionnée dans 2 de ces cas. Les lésions cutanées ont débuté suite à un épisode infectieux dans 3 cas, associé à une décompensation cardiaque majeure dans 1 de ces cas.

### C) Description clinique

Des lésions précoces de calciphylaxie telles qu'un livédo, des plaques sous cutanées indurées et une macule érythémato-violacée étaient observées respectivement chez 34, 23 et 14 patients.

Tous les patients avaient un ou plusieurs ulcères, ces derniers étaient nécrotiques dans la majorité des cas (n=34/37). Les bordures de l'ulcère étaient notées purpuriques chez 10 patients. Les lésions cutanées étaient multiples dans la plupart des cas (n=33). L'atteinte cutanée était proximale (abdomen, fesses, cuisses) chez 11 patients, distale (jambes, pieds, orteils, pénis) chez 12 patients et à la fois proximale et distale (forme mixte) chez 14 patients. Trois patients avaient des lésions nécrotiques des orteils et 1 du pénis.

Parmi les cas de calciphylaxie non urémique, 2 avaient une atteinte cutanée distale, 2 une atteinte proximale et 4 une atteinte mixte. Concernant les cas de calciphylaxie non urémique traités par AVK, 1 avait une forme distale, 2 une forme proximale et 3 une mixte.

Tous les patients se plaignaient d'une douleur associée aux lésions cutanées sauf un où cette notion n'était pas notifiée dans le dossier médical. Cette douleur a été quantifiée par une échelle visuelle analogique (EVA) chez 30 patients. L'EVA moyenne était de 8,4 sur 10.

Chez une patiente, une calcification du chiasma optique a été identifiée sur l'imagerie par résonance magnétique et la tomodynamométrie cérébrale, suite à la survenue d'une hémianopsie bitemporale.

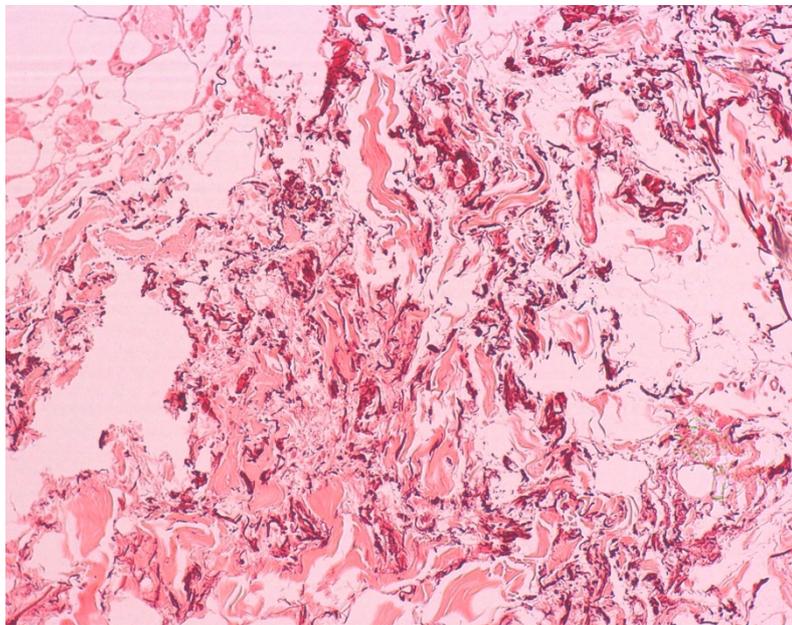
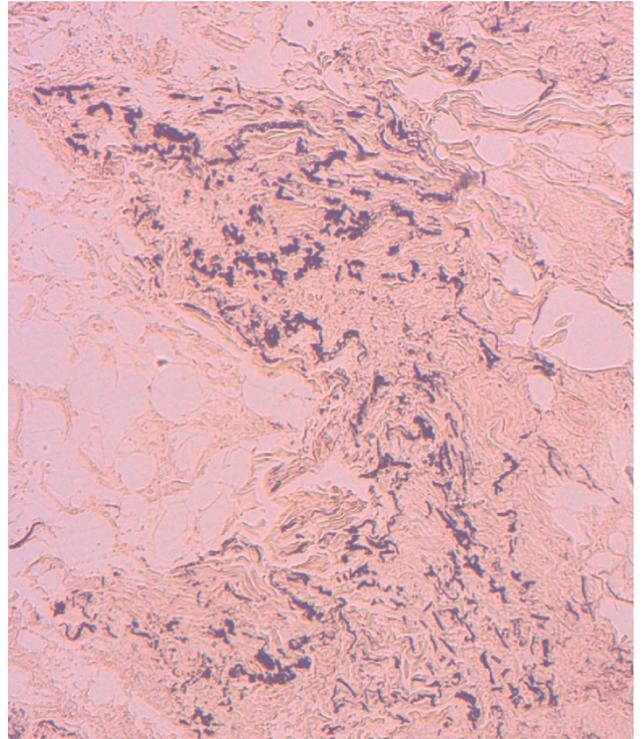
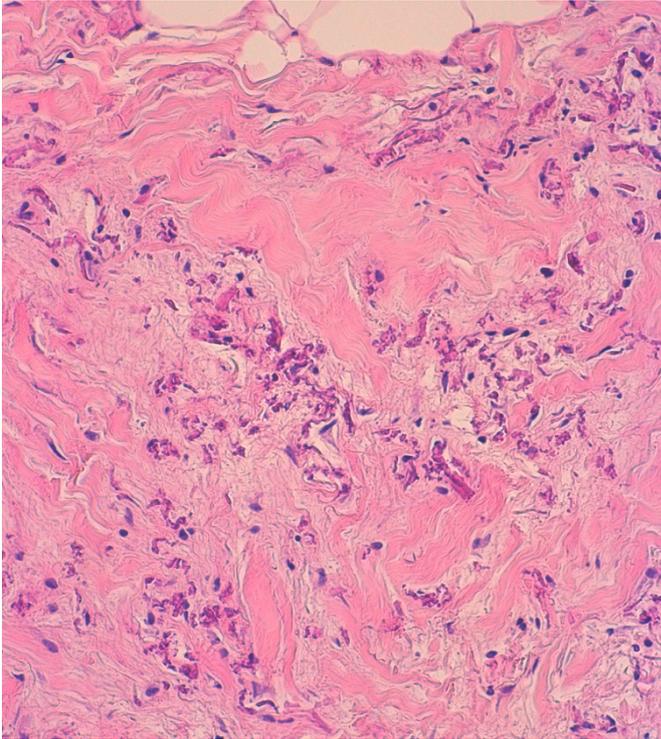
#### D) Description histologique

Au moins une biopsie cutanée a été réalisée chez 30 patients. Plusieurs biopsies ont été effectuées chez 18 patients. Nous disposons au total de 57 biopsies. Sur 35 biopsies, correspondant à 26 cas, nous visualisons des anomalies compatibles avec une calciphylaxie (20 biopsies profondes au bistouri, 7 biopsies au double punch, 8 biopsies au simple punch). Aucun signe évocateur de calciphylaxie n'était observé sur 22 biopsies, réalisées chez 14 cas. Au total, il n'y avait aucune anomalie histologique permettant d'évoquer une calciphylaxie chez

4 patients. Chez 3 de ces patients, deux biopsies avaient été réalisées et 5 chez la quatrième patiente. Il s'agissait de biopsies au double ou simple punch mais jamais de biopsie profonde au bistouri.

Des dépôts calciques étaient observés au niveau des vaisseaux de petit et moyen calibre du derme ou de l'hypoderme chez 23 patients, sur les cadres adipocytaires chez 11 patients et au niveau des glandes sudorales chez 1 patient en coloration hématoxyline-éosine ou Von Kossa. Chez 14 patients, des thromboses étaient visualisées. Il y avait une panniculite septale dans 7 cas et une panniculite lobulaire dans 2 cas. On notait une nécrose épidermique dans 6 cas, une nécrose adipocytaire dans 9 cas et une nécrose des glandes sudorales dans 2 cas. Chez 12 patients, il y avait à la fois des dépôts calciques vasculaires dermo-hypodermiques et des thromboses. La taille des dépôts calciques était toujours inférieure à 500 $\mu$ m.

Chez 3 patients, les fibres élastiques des septums hypodermiques étaient fragmentées et calcifiées en coloration standard et Von Kossa comme dans le pseudoxanthome élastique (Figure 13 et 14). Ceci a été confirmé par la coloration par l'orcéine (Figure 15).



Figures 13, 14 et 15. Fibres élastiques des septums hypodermiques fragmentées et calcifiées en coloration hématoxyline-éosine (figure du haut gauche), Von Kossa (figure du haut droite) et orcéine (figure du bas)\*

\*Photographies provenant de la Collection du service d'Anatomo-pathologie du Centre Hospitalier de Colmar

La coloration Von Kossa a permis de mettre en évidence des dépôts calciques non visibles en coloration hématoxyline-éosine dans 4 cas mais dans chacun de ces cas des dépôts calciques étaient déjà présents sur d'autres parties de la lame en coloration hématoxyline-éosine. Chez 2 de ces cas, la coloration Von Kossa a révélé des dépôts calciques tissulaires hypodermiques en plus des dépôts calciques vasculaires déjà visibles en hématoxyline-éosine.

Une extension des lésions cutanées sur le site de la biopsie suite à celle-ci a été mentionnée chez 3 patients.

## E) Description radiologique

### 1) Radiographie

Une radiographie des parties molles a été effectuée chez 17 patients. Celle-ci a montré de fins dépôts calciques ramifiés dans les tissus sous cutanés chez 5 patients et des calcifications des artères des plus gros calibre chez 7 patients.

### 2) Scintigraphie osseuse au Technetium 99 marqué

Une scintigraphie osseuse a été effectuée chez 13 patients. Elle a révélé une hyperfixation plus ou moins diffuse des tissus mous prédominant au niveau des lésions cutanées dans 7 cas.

### 3) Echographie doppler artériel des membres inférieurs

Une échographie doppler artériel des membres inférieurs a été réalisée chez 20 patients. Une surcharge athéromateuse diffuse sans sténose hémodynamiquement significative a été

visualisée chez 10 patients, une médiocalcose chez 10 patients et une artériopathie oblitérante des membres inférieurs avec des sténoses hémodynamiquement significatives ou une obstruction chez 4 patients (2 avec une atteinte distale isolée et 2 avec une atteinte distale et proximale). Cette artériopathie oblitérante a été confirmée par artériographie chez 3 patients et par angio-scanner chez le quatrième.

## F) Explorations biologiques

### 1) Bilan phosphocalcique

La calcémie, la phosphorémie et le produit phospho-calcique étaient disponibles chez 34 patients. Une seule patiente avait une hypercalcémie et 2 une hypocalcémie. La calcémie était dans les normes (2,1-2,65mmol/L) chez les 31 autres patients. La calcémie corrigée moyenne et médiane était de 2,40mmol/L. Quatorze patients avaient une hyperphosphorémie, 2 une hypophosphorémie et les 18 autres avaient une phosphorémie dans les limites de la normale (0,8-1,5mmol/L). La phosphorémie moyenne était de 1,59mmol/L et la médiane de 1,26mmol/L. Le produit phospho-calcique était supérieur à 4.4mmol<sup>2</sup>/L<sup>2</sup> chez 11 patients. Le produit phospho-calcique moyen était de 3,87mmol<sup>2</sup>/L<sup>2</sup> .

La parathormone (PTH) a été renseignée chez 33 patients. Une hyperparathyroïdie était observée chez 24 patients. La PTH moyenne était de 306,8pg/mL et la PTH médiane de 200pg/mL. La 25(OH)vitamine D était connue chez 27 patients. Vingt patients avaient une carence en 25(OH)vitamine D. La 25(OH)vitamine D moyenne était de 22,8ng/mL.

## 2) Bilan auto-immun

Un bilan auto-immun a été réalisé chez 25 patients. Cinq patients avaient des anticorps anti-nucléaires élevés ( $>1/160$ ) dont 3 à un titre de  $1/320$  et 2 à  $1/1280$ . Une seule patiente avait en plus des anticorps anti ADN natifs positifs. Cependant aucune maladie auto-immune n'a pu être clairement identifiée chez ces 5 patients. La néphropathie chez la patiente avec les anticorps anti-ADN natifs, était plutôt d'origine vasculaire, il n'y a pas eu de biopsie rénale effectuée. Aucun patient n'avait des anticorps anti-antigènes solubles ou des anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles positifs.

## 3) Bilan de coagulation et de thrombophilie

Les taux de protéine C et S ont été dosés chez 21 patients. Ils étaient diminués (activité entre 23% et 47% de la normale) chez deux patients mais peu interprétables du fait d'un traitement par anti-vitamine K au moment du dosage. Chez un troisième patient, le taux de protéine C était estimé à 40% de la normale alors qu'il n'était pas traité par AVK mais il avait une cirrhose d'origine alcoolique. Une autre patiente avait un déficit en protéine S (47% de la normale) concomitant à une infection des lésions cutanées. Un second dosage à distance de l'infection n'a pas été effectué. Chez 2 des 3 patients où les lésions cutanées ont débuté dans les suites d'un épisode infectieux, la protéine C était dans les limites de la norme, elle n'a pas été dosée chez le troisième.

Une résistance à la protéine C activée n'a été recherchée que chez 10 patients et elle s'est avérée positive chez une seule patiente, qui avait effectivement une mutation hétérozygote du facteur

V. La recherche d'une mutation G20210A du gène de la prothrombine (facteur II) n'a été effectuée que chez 3 patients. Elle était présente à l'état hétérozygote chez un seul d'entre eux. Une cryoglobulinémie a été recherchée chez 23 patients. Une patiente avait une cryoglobulinémie mixte ; il y avait un doute sur une cryoglobulinémie chez 3 autres patients. Chez 2 d'entre eux, une seconde cryoglobulinémie s'est avérée négative, chez le troisième il n'y a pas eu de contrôle.

Un anticoagulant circulant de type lupique, des anticorps anti-cardiolipine et des anticorps anti-béta 2 glycoprotéine 1 ont été recherchés chez 31 patients. Un patient avait des IgG anti-béta 2 glycoprotéine 1 positifs à 58 unités GPL, un autre avait des IgG anti-cardiolipine positifs à 89 unités GPL. Le patient avec les anticorps anti-béta 2 glycoprotéine 1 avait un antécédent d'accident ischémique cérébral et d'infarctus du myocarde à répétition, le deuxième patient n'avait pas d'antécédent de thrombose. Un contrôle de ces anticorps n'a pas été effectué.

L'homocystéinémie a été dosée chez 13 patients. On constatait une hyperhomocystéinémie dans 7 cas. Cette hyperhomocystéinémie était modérée dans 5 cas (15 à 30 $\mu$ mol/L), intermédiaire dans 2 cas (30 à 100 $\mu$ mol/L). Cinq de ces patients avaient une insuffisance rénale chronique et 3 une hypoalbuminémie.

## G) Traitements

### 1) Antalgie

Des opiacés ont été prescrits à 27 patients. Ces opiacés ont été à l'origine de complications chez 8 patients. Il s'agissait de troubles de la conscience (n=6), de constipation (n=1), d'hypotension et de bradypnée (n=1). Les autres molécules prescrites à visée antalgique étaient : la prégabaline

(n=5), la kétamine (n=2) et des mélanges équimolaires d'oxygène et de protoxyde d'azote (MEOPA) lors des soins (n=2).

## 2) Traitements locaux

Une détersion chirurgicale a été effectuée chez 9 patients, suite à une surinfection des lésions cutanées chez 5 d'entre eux et afin d'éliminer la nécrose pour favoriser la cicatrisation chez les 4 autres. La réalisation d'une greffe cutanée n'a été mentionnée dans aucun dossier. Tous les patients qui ont été opérés ont été traités également par thiosulfate de sodium, à l'exception d'un. Un traitement par pression négative a été réalisé chez 5 patients. Trois patients ont eu accès à des séances d'oxygénothérapie hyperbare.

## 3) Gestion du traitement anticoagulant

Le traitement par AVK a été poursuivi chez 4 patients, relayé par une héparine non fractionnée (HNF) chez 17 patients, relayé par une HBPM chez 6 patients, relayé par un anticoagulant oral direct (AOD) chez 1 patient avec une insuffisance rénale modérée et arrêté sans relais chez 3 patients. Ce relais par HBPM s'est fait chez trois patients insuffisants rénaux chroniques terminaux.

Le relais AVK-héparine s'est compliqué d'une hémorragie intramusculaire chez 3 patients, à l'origine d'un déficit moteur séquellaire suite à une compression nerveuse chez l'un d'entre eux et d'une thrombose de la fistule artério-veineuse chez 3 autres patients, associé à une thrombose veineuse surale chez 1 de ces derniers. Parmi les patients ayant eu un accident hémorragique, le relais avait été effectué par une HNF sous-cutanée chez 2 d'entre eux et par une HNF en

intraveineux à la seringue électrique (IVSE) chez le troisième. Le relais a été effectué par une HBPM (n=1), une HNF sous-cutanée (n=1) et une HNF en IVSE (n=1) chez les patients avec un accident thrombotique.

#### 4) Contrôle du métabolisme phosphocalcique

Une parathyroïdectomie a été réalisée chez 3 patients. Chez 2 de ces patients, une parathyroïdectomie partielle a été effectuée avant le diagnostic de calciphylaxie puis ils ont été opérés une nouvelle fois après ce diagnostic posé du fait d'une hyperparathyroïdie secondaire persistante. Chez le troisième patient, la parathyroïdectomie a été réalisée suite à la découverte de la calciphylaxie dans l'objectif de favoriser la cicatrisation des lésions cutanées. Un de ces patients avait une PTH très élevée (800pg/mL), il n'avait pas reçu de calcinomimétique avant l'opération car aucun n'était commercialisé au moment du diagnostic. Les deux autres patients, qui ont été traités par parathyroïdectomie, avait une PTH moins élevée (entre 200 et 300 pg/mL) et ils avaient reçu un traitement par calcinomimétique depuis moins de 6 mois au moment de l'opération.

Un calcinomimétique, le cinacalcet, a été utilisé chez 6 patients. Chez 2 patients, ce traitement était déjà administré avant l'apparition des lésions cutanées, alors que chez les 4 autres, il a été introduit du fait de la découverte de la calciphylaxie. Un chélateur non calcique du phosphore était prescrit chez 21 patients. Une supplémentation en vitamine D a été arrêtée chez 8 patients et en sels de calcium chez 3.

## 5) Dialyse

Une hémodialyse a été débutée suite au diagnostic de calciphylaxie chez 8 patients. La dialyse a été intensifiée avec 5 séances hebdomadaires chez 7 patients. Chez un patient, la dialyse péritonéale a été relayée par l'hémodialyse. L'utilisation de dialysats pauvres en calcium a été explicitement mentionnée chez 13 patients.

## 6) Thiosulfate de sodium

Le thiosulfate de sodium a été administré à la dose de 25g (100mL à 25%) trois fois par semaine en intraveineux chez 23 patients, lors de la dernière heure de séance de dialyse chez les patients hémodialysés. L'administration du thiosulfate a été réalisée 5 jours sur 7 en intraveineux en fin d'hémodialyse chez un seul patient. Le thiosulfate de sodium a été administré en intrapéritonéal chez 4 patients sous dialyse péritonéale (3 d'emblée, 1 après un traitement intraveineux initial). Ce traitement ne s'est jamais compliqué de péritonite. La durée du traitement par thiosulfate de sodium était connue chez 17 patients. Elle était en moyenne de 2,5 mois, allant de 15 jours à 13 mois. La durée médiane d'administration était de 2 mois.

Des pansements avec des compresses imbibées de thiosulfate de sodium ont été effectués chez 2 patients. L'injection sous-cutanée de ce produit n'a jamais été réalisée.

## 7) Gestion des autres facteurs de risque de calciphylaxie et autres traitements

Les injections sous-cutanées d'insuline ou d'héparine (héparine calcique, héparine de bas poids moléculaire) n'ont pas été arrêtées mais elles ont été effectuées à distance des zones de calciphylaxie en variant les sites d'injection. Lorsqu'un diabète était présent, le meilleur équilibre glycémique possible a été visé. Si les patients étaient dénutris, un soutien nutritionnel leur a été apporté sous forme de compléments nutritionnels oraux (n=21), de nutrition entérale par sonde naso-gastrique (n=1) ou de nutrition parentérale (n=1). Il n'y a jamais eu de supplémentation en vitamine K, d'introduction de biphosphonates ou d'activateur du plasminogène. Une antibiothérapie a été prescrite chez 21 de nos patients pour traiter une surinfection des lésions cutanées. Les antibiotiques suivants ont été prescrits : amoxicilline/acide clavulanique (n=10), pristnamycine (n=6), pipéracilline/tazobactam (n=7), vancomycine (n= 5), teicoplanine (n=3), métronidazole (n=2), ceftriaxone (n=1), ceftazidime (n=2), ciprofloxacine (n=3), levofloxacine (n=1), ofloxacine (n=1), clindamycine (n=1), imipénèm/cilastatine (n=1), méropénèm (n=1), gentamicine (n=1), linézolide (n=2). Une grande partie des patients ont reçu plusieurs antibiotiques soit de manière synchrone soit de manière successive.

## H) Evolution

### 1) Ensemble des cas

Nous disposons des données évolutives pour 34 patients (Figure 16). Trois patients étaient perdus de vue malgré l'appel des médecins généralistes. Vingt-quatre de nos patients sont décédés. Le délai moyen de survenue des décès, après diagnostic, était de 9,7 mois, allant de 1

mois à 40 mois, mais 50% étaient décédés dans les 2 mois suivant le diagnostic. La survie médiane était de 5 mois pour l'ensemble de la population. La durée médiane de suivi des 10 patients survivants était de 20 mois (de 1 à 203 mois).

Probabilité de survie

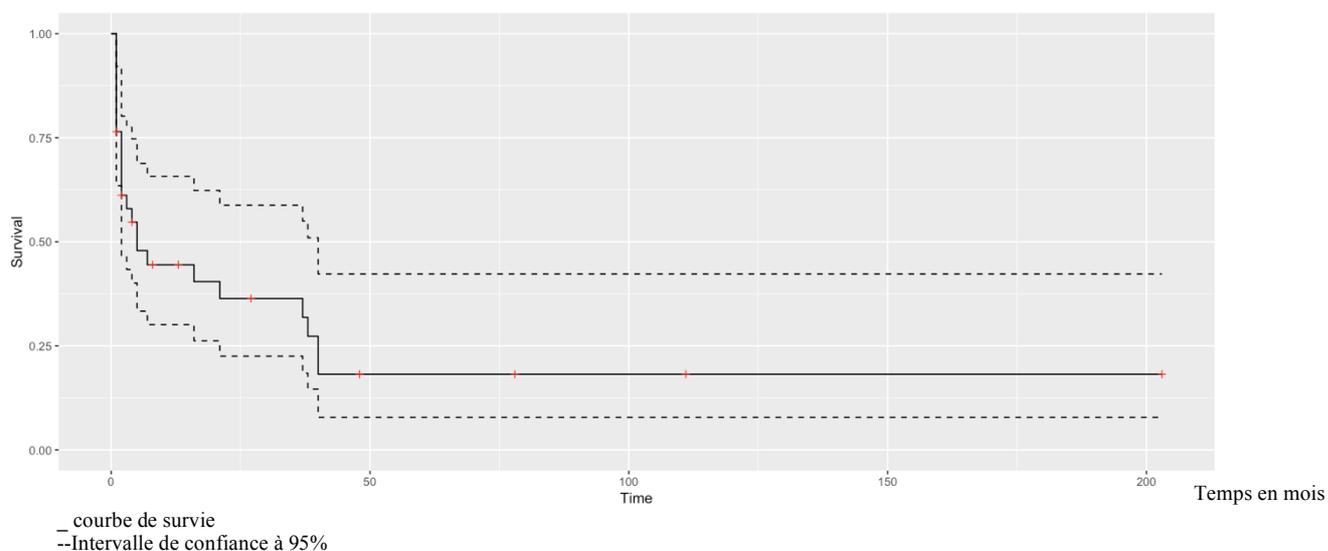


Figure 16. Courbe de Kaplan-Meier pour l'ensemble de la population

Les causes du décès étaient non connues dans 3 cas, liées aux complications infectieuses des lésions cutanées dans 6 cas, non liées à la calciphylaxie dans 11 cas. Les causes de décès non liées à la calciphylaxie connues étaient : une pneumopathie d'inhalation (n=1), un sepsis avec une porte d'entrée jugée autre que les lésions de calciphylaxie (n=2) (cutanée sur cathéter (n=1) et digestive (n=1)), une rupture de varices œsophagiennes (n=1), un choc hémorragique suite à une chute mécanique (n=1), un trouble du rythme cardiaque (n=2), une décompensation cardiaque aiguë (n=2) et un infarctus du myocarde (n=2). Quatre patients ont décidé d'arrêter ou de ne pas débiter l'hémodialyse suite aux lésions cutanées, aux douleurs intenses associées et à la mauvaise qualité de vie qui en découlait, ce qui a conduit à leur décès en quelques jours.

En excluant ces 4 patients ayant refusé la dialyse, 20 patients sur 30 sont décédés au cours du suivi avec délai médian de survenue du décès, après diagnostic de 3,5 mois. La médiane de survie de la population, après avoir exclu ces 4 patients, était de 16 mois (Figure 17).

Probabilité de survie

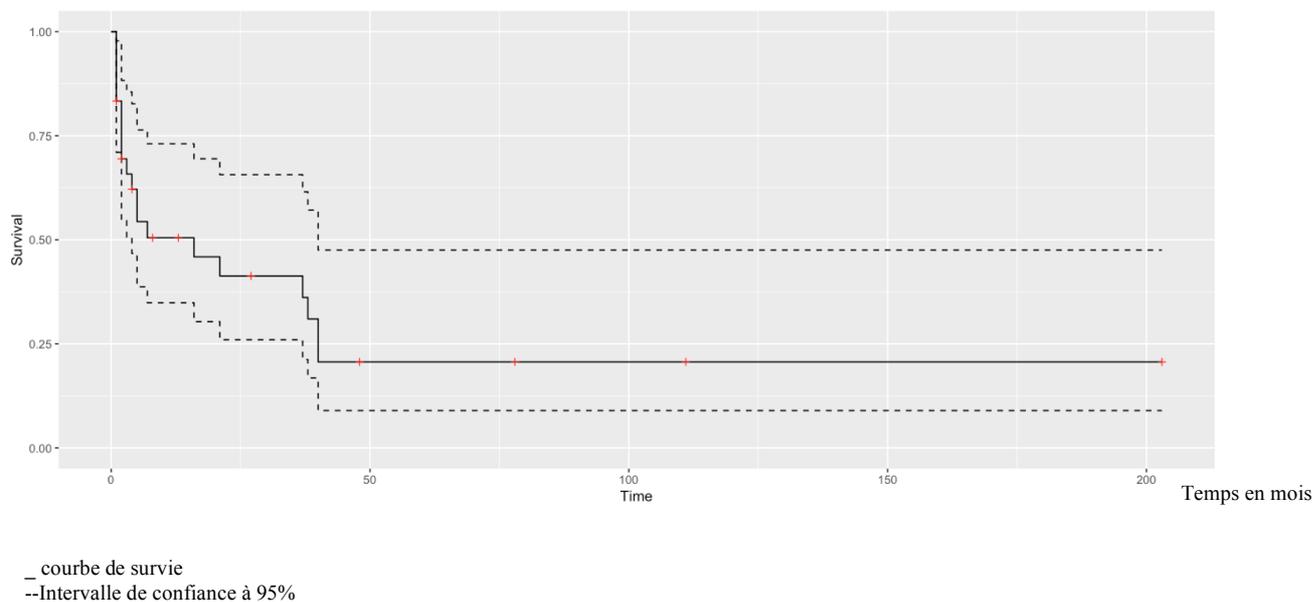


Figure 17. Courbe de Kaplan-Meier pour la population sans les patients ayant refusé la dialyse

Une cicatrisation des lésions cutanées a pu être obtenue dans 14 cas dont 11 traités par thiosulfate de sodium. Parmi ces 14 patients, 6 sont décédés, 6 étaient vivants à la fin de l'étude et 2 ont été perdus de vue. Chez quatre patients, l'amélioration des lésions cutanées n'a été que partielle, dont 3 traités par thiosulfate de sodium. Parmi ces quatre patients, deux sont décédés avant la cicatrisation, 1 a été perdu de vue et 1 était encore en cours de suivi. Une amélioration nette des lésions cutanées était constatée en moyenne après 3,4 mois de traitement.

Une récurrence n'est survenue que chez un patient chez qui les AVK avaient été réintroduits dans l'intervalle.

#### 2) Arrêt des AVK

Une cicatrisation des lésions cutanées a été obtenue chez 37% des patients chez qui les AVK ont été arrêtés et 30% des patients chez qui les AVK ont été arrêtés étaient toujours en vie à la fin de l'étude. Cependant il n'y a pas eu d'association statistiquement significative entre l'arrêt des AVK et la cicatrisation, la mortalité ou la durée de survie ( $p=1$ ,  $p=0,55$  et  $p=0,62$  respectivement). Chez 5 des 6 patients qui sont décédés suite à une surinfection des lésions cutanées de calciphylaxie, les AVK avaient été arrêtés.

#### 3) Cas traités par parathyroïdectomie

Deux des 3 patients traités par parathyroïdectomie ont été perdus de vue. Celui chez qui une parathyroïdectomie a été effectuée suite au diagnostic de calciphylaxie, a obtenu une cicatrisation des lésions cutanées, il a été perdu de vue après un suivi de 43 mois. Chez l'autre patient perdu de vue après 8 mois de suivi, une amélioration partielle des lésions cutanées a été constatée. Le troisième était encore en vie à la fin de l'étude avec une survie de 203 mois, sans récurrence des lésions de calciphylaxie.

#### 4) Cas traités par déterction chirurgicale

Parmi les 9 patients qui ont été opérés, 4 avec des lésions proximales sont décédés dans les 4 mois après le diagnostic. Les 2 patients avec des lésions cutanées distales et une avec des lésions cutanées proximales qui ont été opérés ont obtenu une cicatrisation complète de leurs ulcères et étaient encore en vie. Les 2 derniers patients avec des lésions proximales ont obtenus une

amélioration partielle post-opératoire et ils étaient encore en cours de suivi car le diagnostic a été fait dans les 3 mois avant la fin de l'étude. Ainsi 44,4% des patients opérés sont décédés contre 80% des patients non opérés ( $p=0,08$ ).

#### 5) Cas traités par oxygénothérapie hyperbare

Parmi les 3 patients traités par oxygénothérapie hyperbare, la cicatrisation des lésions cutanées a été obtenue chez 2 d'entre eux. Un de ces 2 patients est décédé 40 mois après le diagnostic de calciphylaxie, sans que la cause du décès ne soit liée à cette maladie, l'autre a été perdu de vue après 43 mois de suivi. Le troisième patient est décédé 2 mois après le diagnostic suite à une rupture de varices œsophagiennes, sans qu'une amélioration des lésions cutanées n'ait été constatée.

#### 6) Cas traités par thiosulfate de sodium

Parmi les 27 patients qui ont été traités par thiosulfate de sodium, 16 sont décédés, 8 étaient encore en vie et 3 ont été perdus de vue. Seulement patients non traités par thiosulfate de sodium étaient encore en vie. Le délai médian de survenue du décès, après diagnostic, était de 3,5 mois (de 1 à 40 mois) pour les patients traités par thiosulfate de sodium et de 1,5 mois (de 1 à 37 mois) pour ceux qui n'ont pas reçu ce traitement ( $p=0,16$ ) (Tableau 8). La médiane de survie pour les patients ayant reçu du thiosulfate de sodium était de 16 mois contre 2 mois pour ceux n'en ayant pas reçu ( $p=0,26$ ). Quatre des 6 patients, dont le décès était lié à une surinfection des lésions cutanées, ont été traités par thiosulfate de sodium. En excluant les 4 patients étant décédés suite au refus de la poursuite des soins, dont 2 ont été traités par

thiosulfate de sodium, la survie médiane était de 16 mois pour ceux ayant reçu du thiosulfate de sodium contre 3,5 mois pour les autres ( $p=0,43$ ).

Tableau 8. Evolution des cas traités ou non par thiosulfate de sodium

	Cas non traités par thiosulfate de sodium	Cas traités par thiosulfate de sodium	$p$
Décès toute cause (n)	80,0% (8)	66,7% (16)	0,68
Délai médian de survenue du décès toute cause (mois)	1,5	3,5	0,16
Médiane de survie pour l'ensemble de la population (mois)	2	16	0,26
Décès hors refus de dialyse (n)	75,0% (6)	63,6% (14)	0,68
Délai de décès hors refus de dialyse (mois)	2	4,5	0,32
Médiane de survie hors refus de dialyse (mois)	3,5	16	0,43
Décès lié surinfection des lésions de calciphylaxie (n)	25,0% (2)	26,7% (4)	1

## II) Comparaison des cas avec une atteinte distale isolée à ceux avec une atteinte proximale ou mixte

### A) Données épidémiologiques

Parmi les cas de calciphylaxie avec une atteinte distale isolée, il y avait 3 femmes et 9 hommes, soit un sex-ratio de 3. Dix-sept femmes et 8 hommes avaient des lésions proximales, associés à des lésions distales chez 14 d'entre-eux. Le sex-ratio était donc de 0,47 pour les cas avec des lésions proximales. Il y avait donc une différence statistiquement significative concernant le sexe entre ces 2 populations, avec une prédominance masculine dans la forme distale isolée et une prédominance féminine dans la forme avec des lésions proximales ( $p=0,04$ ). L'âge médian au moment du diagnostic pour les patients avec une atteinte distale isolée était de 75 ans contre 68 ans pour les autres, sans différence statistiquement significative ( $p=0,1$ ).

### B) Facteurs de risque et comorbidités

Les proportions de calciphylaxie urémique et non urémique étaient voisines chez les patients avec une forme distale isolée et ceux avec une atteinte proximale ( $p=1$ ). Les patients avec une forme distale isolée étaient plus traités par dialyse péritonéale (33,3% contre 8%) que ceux avec des lésions cutanées proximales mais cette différence n'était pas statistiquement significative ( $p=0,07$ ).

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative concernant les principaux facteurs de risque de calciphylaxie entre les patients ayant uniquement des lésions cutanées distales et ceux ayant des lésions proximales (Tableau 9). L'IMC moyen était de 33,2kg/m<sup>2</sup> chez les patients avec des lésions cutanées proximales et de 28.7kg/m<sup>2</sup> chez ceux avec uniquement des lésions cutanées distales.

Tableau 9. Facteurs de risque et comorbidités des formes distales de calciphylaxie et de celles avec des lésions proximales

	Forme distale isolée	Forme proximale et mixte	ρ
<b>Calciphylaxie urémique (n)</b>	83,3 % (10)	76 % (19)	1
<b>Calciphylaxie non urémique (n)</b>	16,7 % (2)	24% (6)	1
<b>Hémodialyse (n)</b>	25% (3)	36% (9)	0,71
<b>Dialyse péritonéale (n)</b>	33,3% (4)	8% (2)	0,07
<b>Surpoids/obésité (n)</b>	83,3% (10)	92% (23)	0,58
<b>Diabète (n)</b>	58,3% (7)	72% (18)	0,47
<b>HTA (n)</b>	91,7% (11)	80% (20)	0,64
<b>Hyperparathyroïdie secondaire (n)</b>	66,7% (6)	75% (18)	0,68
<b>Hypercalcémie (n)</b>	0% (0)	4,35% (1)	1
<b>Hyperphosphorémie (n)</b>	63,6% (7)	30,4% (7)	0,13
<b>Hypovitaminose D (n)</b>	75% (6)	68,2% (15)	1
<b>Hypoalbuminémie (n)</b>	55,6% (5)	47,8% (11)	1
<b>AVK (n)</b>	83,3% (10)	84% (21)	1
<b>Supplémentation vitamino-calcique (n)</b>	58,3% (7)	68,0% (17)	0,72
<b>Corticothérapie (n)</b>	25% (3)	4% (1)	0,09
<b>Cirrhose (n)</b>	8,33% (1)	16% (4)	1
<b>Néoplasie/hémopathie (n)</b>	0% (0)	16% (4)	0,28
<b>Thrombophilie (n)</b>	54,6% (6)	22,7% (5)	0,12
<b>Hyperhomocystéinémie (n)</b>	50% (3)	57,1% (4)	1
<b>Facteur déclenchant traumatique (n)</b>	8,3% (1)	16,0% (4)	1

### C) Manifestations cliniques

Il n'y avait pas de différence concernant les lésions élémentaires cliniques des formes distales isolées et des formes avec atteinte proximale hormis pour ce qui est des indurations hypodermiques qui étaient observées chez un quart des patients avec des lésions cutanées distales isolées contre les trois quarts des patients avec des lésions proximales ( $p < 0,01$ ) (Tableau 10).

Concernant les patients avec une atteinte distale isolée, les 2 jambes étaient le siège de lésions cutanées chez 8 patients sur 12. Les régions anatomiques concernées étaient le mollet dans 5 cas, la face antéro-externe des jambes dans 3 cas, la face antéro-interne des jambes dans 2 cas et inconnue dans 3 cas.

Tableau 10. Manifestations cliniques des formes distales de calciphylaxie et de celles avec des lésions proximales

Manifestations cliniques	Forme distale isolée	Forme mixte et proximale	p
Livédo (n)	91,7% (11)	92% (23)	1
Lésions purpuriques (n)	25% (3)	28% (7)	1
Indurations hypodermiques (n)	25% (3)	80% (20)	<0,01
Nécrose (n)	100% (12)	88% (22)	0,54
Lésions multiples (n)	91,7% (11)	88% (22)	1

### D) Aspects histologiques

Si l'on compare les biopsies cutanées réalisées dans les formes distales et celles réalisées dans les formes proximales ou mixtes, les dépôts calciques vasculaires, une panniculite, les nécroses épidermiques et adipocytaires étaient plus fréquemment observés dans les formes proximales ou mixtes mais de manière non significative ( $\rho=0,64$ ,  $\rho=0,39$ ,  $\rho=0,64$  et  $\rho=0,68$  respectivement) (Tableau 11). Les dépôts calciques tissulaires étaient quant à eux plus fréquents dans les formes distales isolées (55,6% contre 28,6%), là aussi de manière non significative ( $\rho=0,23$ ). La biopsie ne mettait pas en évidence d'aspect évocateur de calciphylaxie chez 22,2% des cas avec des lésions distales isolées contre 9,5% pour les autres, sans différence statistiquement significative ( $\rho=0,56$ ).

Tableau 11. Aspects histologiques des formes distales de calciphylaxie et de celles avec des lésions proximales

	Forme distale	Forme proximale et mixte	$\rho$
<b>Biopsie disponible (n)</b>	75% (9)	84% (21)	0,66
<b>Aucune biopsie avec aspect évocateur (n)</b>	22,2% (2)	9,5% (2)	0,56
<b>Calcifications vasculaires dermo-hypodermiques (n)</b>	66,7% (6)	81% (17)	0,64
<b>Thrombose (n)</b>	55,6% (5)	42,9% (9)	0,69
<b>Calcifications tissulaires dermo-hypodermiques (n)</b>	55,6% (5)	28,6% (6)	0,23
<b>Panniculite (n)</b>	11,1% (1)	28,6% (6)	0,39
<b>Nécrose épidermique (n)</b>	11,1% (1)	23,8% (5)	0,64
<b>Nécrose adipocytaire (n)</b>	22,2% (2)	33,3% (7)	0,68

## E) Explorations radiologiques

La radiographie des parties molles était plus rentable dans les formes distales isolées. En effet, elle montrait des aspects évocateurs de calciphylaxie dans 4 cas sur les 6 qui ont bénéficié de cette imagerie, alors qu'elle n'était positive que dans 1 cas sur 11 concernant les formes avec atteinte proximale ( $\rho=0,03$ ).

A l'inverse la scintigraphie osseuse au Technetium 99 marqué était plus fréquemment positive dans les formes avec atteinte proximale (5 cas sur 6) que celles avec une atteinte distale isolée (2 cas sur 5) mais sans différence statistiquement significative ( $\rho=0,59$ ).

## F) Traitement

Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence concernant les traitements employés dans les formes distales et chez les autres patients (Tableau 12) même si les patients avec une forme distale isolée étaient moins fréquemment traités par détersion chirurgicale que les autres (8,3% contre 32%,  $\rho=0,22$ ) et qu'aucun n'a été traité par thérapie à pression négative ( $\rho=0,15$ ).

Tableau 12. Traitements des formes distales de calciphylaxie et de celles avec des lésions proximales

Traitements	Forme distale	Forme mixte et proximale	p
Opioides (n)	83,3 % (10)	68% (17)	0,44
Début hémodialyse (n)	40% (2)	42,9 (6)	1
Intensification hémodialyse (n)	44,4% (4)	17,6% (3)	0,19
Dialysats pauvres en calcium (n)	22,2% (2)	64,7% (11)	0,1
Arrêt vitamine D (n)	28,6% (2)	40,0% (6)	1
Chélateurs du phosphore (n)	66,7% (8)	52% (13)	0,63
Calcinomimétique (n)	25% (3)	12% (3)	0,37
Parathyroïdectomie (n)	8,33% (1)	8% (2)	1
Arrêt AVK (n)	90% (9)	85,7% (18)	1
Switch AVK par héparine (n)	58,3% (7)	64% (16)	1
Chirurgie (n)	8,3% (1)	32% (8)	0,22
Oxygénothérapie hyperbare (n)	16,7% (2)	4% (1)	0,24
Thérapie par pression négative (n)	0% (0)	20% (5)	0,15
Antibiothérapie (n)	50% (6)	60% (15)	0,83
Thiosulfate de sodium (n)	58,3% (7)	80% (20)	0,24

## G) Evolution

Un patient avec des lésions distales isolées était perdu de vue et 2 avec des lésions proximales. Quatre-vingt-deux % des patients avec des lésions distales, pour lesquels nous disposions de données évolutives, sont décédés contre 65% des patients avec des lésions proximales sans que la différence ne soit statistiquement significative ( $p=0,44$ ) (Tableau 13). Cependant le délai médian de survenue des décès après diagnostic et la survie médiane étaient légèrement plus longs pour ceux avec une forme distale isolée par rapport aux autres cas (5 mois contre 2 mois

et 7 mois contre 4 mois respectivement), là aussi de manière non significative ( $\rho=0,48$  et  $\rho=0,81$  respectivement). Si l'on excluait les patients qui sont décédés suite à un refus de débiter ou poursuivre la dialyse ( $n=4$ ), la proportion de patients décédés était également plus importante lors d'une forme distale que lors d'une forme proximale ou mixte mais de manière non significative (80% contre 60%,  $\rho=0,42$ ) avec une médiane de survie plus longue lors d'une forme proximale ou mixte sans différence statistiquement significative (16 mois contre 14 mois,  $\rho=0,73$ ). Par contre, concernant les patients décédés suite à une surinfection des lésions de calciphylaxie, aucun n'avait de forme distale isolée avec une différence à la limite de la significativité ( $\rho=0,05$ ).

Tableau 13. Evolution des formes distales de calciphylaxie et de celles avec des lésions proximales

	Forme distale	Forme mixte et proximale	$\rho$
<b>Cicatrisation (n)</b>	54,5% (6)	33,3% (8)	0,28
<b>Amélioration (n)</b>	9,1% (1)	12,5% (3)	1
<b>Décès toute cause (n)</b>	81,8% (9)	65,2% (15)	0,44
<b>Délai médian de survenue du décès pour l'ensemble de la population (mois)</b>	5	2	0,48
<b>Médiane de survie de l'ensemble de la population (mois)</b>	7	4	0,81
<b>Décès hors refus de dialyse (n)</b>	80,0% (8)	60,0% (12)	0,42
<b>Médiane de survie des cas hors refus de dialyse (mois)</b>	14	16	0,73
<b>Décès liés à une surinfection des lésions de calciphylaxie (n)</b>	0% (0)	42,9% (6)	0,05

### III) Comparaison des cas de calciphylaxie urémique et non urémique

#### A) Données épidémiologiques

Parmi les 8 cas de calciphylaxie non urémique, il y avait autant d'hommes que de femmes (sex-ratio=1). Il y avait légèrement plus de femmes (n=16) que d'hommes (n=13) qui avaient une calciphylaxie urémique avec un sex-ratio de 0,81. L'âge moyen était quasiment le même concernant les cas de calciphylaxie urémique (68 ans) et non urémique (68,6 ans). L'âge médian était lui un peu plus élevé pour les cas de calciphylaxie urémique (71 ans) que pour les cas sans insuffisance rénale chronique terminale ou sévère (68 ans) sans différence statistiquement significative ( $\rho=0,97$ ).

#### B) Facteurs de risque, comorbidités et facteurs déclenchants

La créatininémie moyenne était  $101\mu\text{mol/L}$  pour les cas de calciphylaxie non urémique et de  $431\mu\text{mol/L}$  pour les autres, avec une clairance de la créatinine moyenne de  $59,2\text{mL/min}$  pour les cas non urémiques et de  $11,1\text{mL/min}$  pour les autres. Les comorbidités liées à l'insuffisance rénale sévère à terminale telles que l'hyperparathyroïdie secondaire et l'hyperphosphorémie étaient plus fréquents lors d'une calciphylaxie urémique que non urémique de manière statistiquement significative ( $\rho<0,01$  et  $\rho=0,03$  respectivement).

Une perte de poids rapide précédant la survenue des lésions cutanées était mentionné uniquement chez 2 patients sans insuffisance rénale chronique sévère à terminale ( $\rho=0,04$ ).

Une cirrhose était présente chez 37,5% des patients avec une calciphylaxie non urémique contre 6,9% des patients avec une calciphylaxie urémique, ce qui était à la limite de la significativité statistique ( $\rho=0,06$ ).

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative concernant les autres facteurs de risque de calciphylaxie (Tableau 14). L'IMC moyen était proche pour les cas de calciphylaxie urémique et non urémique ( $31,5\text{kg/m}^2$  et  $32,3\text{kg/m}^2$  respectivement).

Tableau 14. Facteurs de risque et comorbidités des cas de calciphylaxie urémique et non urémique

	Calciphylaxie non urémique	Calciphylaxie urémique	$\rho$
Surpoids/obésité (n)	87,5% (7)	89,6% (26)	1
Diabète (n)	75,0% (6)	65,5 (19)	1
Hypoalbuminémie (n)	14,3% (1)	60,0% (15)	0,08
Hyperparathyroïdie secondaire	28,6% (2)	84,6% (22)	<0,01
Hyperphosphorémie (n)	0% (0)	51,8% (14)	0,03
Hypovitaminose D	66,7% (4)	70,8% (17)	1
AVK	75,0% (6)	86,2% (25)	0,59
Supplémentation vitamino-calcique (n)	50% (4)	69% (20)	0,41
Corticothérapie	25,0% (2)	6,9% (2)	0,2
Cirrhose (n)	37,5% (3)	6,9% (2)	0,06
Néoplasie/hémopathie (n)	25,0% (2)	6,9% (2)	0,2
Perte de poids rapide (n)	25,0% (2)	0% (0)	0,04
Thrombophilie (n)	50,0% (4)	28,0% (7)	0,39
Hyperhomocystéinémie (n)	50,0% (3)	57,1% (4)	1

### C) Données cliniques

Les manifestations cliniques principales étaient les mêmes dans les formes urémique et non urémique de calciphylaxie avec des ulcères, nécrotiques dans la grande majorité des cas, associés à un livédo (Tableau 15). Les lésions purpuriques et les indurations hypodermiques étaient majoritairement observées dans les formes urémiques de calciphylaxie plutôt que dans les formes non urémique (31% contre 12,5% et 69% contre 37,5% respectivement) sans qu'une différence statistiquement significative n'ait été mise en évidence ( $p=0,4$  et  $p=0,22$  respectivement).

Les cas de calciphylaxie urémique avaient une forme proximale ( $n=9$ ), une forme distale ( $n=10$ ) et une forme mixte ( $n=10$ ) à part quasiment égale. La moitié des cas de calciphylaxie non urémique avait des lésions cutanées proximales et distales, un quart que des lésions proximales et le dernier quart uniquement des lésions distales.

Tableau 15. Manifestations cliniques des cas de calciphylaxie urémique et non urémique

	Calciphylaxie non urémique	Calciphylaxie urémique	p
<b>Livédo (n)</b>	87,5% (7)	93,1% (27)	0,53
<b>Lésions purpuriques (n)</b>	12,5% (1)	31,0% (9)	0,4
<b>Indurations hypodermiques (n)</b>	37,5% (3)	69% (20)	0,22
<b>Nécrose (n)</b>	87,5% (7)	93,1% (27)	0,53
<b>Lésions multiples (n)</b>	75,0% (6)	93,1% (27)	0,2
<b>Forme distale (n)</b>	25,0% (2)	34,5% (10)	1
<b>Forme proximale et mixte (n)</b>	75,0 %	65,5% (19)	1

#### D) Données histologiques

Les trois quarts des patients avaient des dépôts calciques vasculaires dermo-hypodermiques qu'ils aient une forme urémique ou non de calciphylaxie (Tableau 16). Des dépôts calciques extra-vasculaires dermo-hypodermiques, des thromboses et une nécrose adipocytaire étaient plus souvent observés chez les patients avec une forme urémique que chez ceux avec une forme non urémique sans différence statistiquement significative ( $p=0,67$ ,  $p=0,23$  et  $p=0,67$  respectivement). Un aspect de panniculite n'était jamais visualisé chez les cas de calciphylaxie non urémique ( $p=0,14$ ).

Tableau 16. Aspects histologiques des cas de calciphylaxie urémique et non urémique

	Calciphylaxie non urémique	Calciphylaxie urémique	
<b>Biospie disponible (n)</b>	100% (8)	75,9% (22)	0,31
<b>Aucune biopsie avec un aspect évocateur (n)</b>	12,5% (1)	13,6% (3)	1
<b>Calcifications vasculaires dermo-hypodermiques (n)</b>	75,0% (6)	77,3% (17)	1
<b>Thrombose (n)</b>	25,0% (2)	54,5% (12)	0,23
<b>Calcifications tissulaires dermo-hypodermiques (n)</b>	25,0% (2)	40,9% (9)	0,67
<b>Panniculite (n)</b>	0% (0)	31,8% (7)	0,14
<b>Nécrose épidermique (n)</b>	0% (0)	27,3% (6)	0,16
<b>Nécrose adipocytaire (n)</b>	37,5% (3)	27,3% (6)	0,67

## E) Description radiologique

Une radiographie des parties molles a été réalisée chez 5 de nos cas sans insuffisance rénale chronique sévère à terminale. Elle a montré des calcifications réticulées sous cutanées dans 2

cas (40%). Concernant les cas de calciphylaxie urémique, cet aspect évocateur du diagnostic a été visualisé chez 3 patients sur les 12 chez qui une radiographie a été effectuée (25%) ( $\rho=0,6$ ). Une scintigraphie osseuse a été effectuée chez 2 patients sans insuffisance rénale chronique sévère à terminale. Elle a mis en évidence une hyperfixation diffuse des parties molles prédominant en regard des lésions cutanées chez un de ces 2 patients. Concernant les cas de calciphylaxie urémique, ces anomalies de la fixation pouvant faire évoquer une calciphylaxie ont été observées chez 6 patients sur les 11 chez qui cet examen a été réalisé ( $\rho=1$ ).

## F) Traitement

Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence concernant les traitements des cas de calciphylaxie urémique et non urémique, en excluant le recours à la dialyse et ses modalités et les méthodes de contrôle du métabolisme phosphocalcique (Tableau 17).

Aucun cas de calciphylaxie non urémique n'a été traité par oxygénothérapie hyperbare ( $\rho=1$ ). Le traitement par AVK a été relayé chez tous les cas de calciphylaxie non urémique où il était prescrit alors qu'il a été parfois poursuivi ou arrêté sans relais chez des patients avec insuffisance rénale chronique sévère à terminale. Le relais se faisait majoritairement par HBPM (50%) en absence d'insuffisance rénale chronique à terminale et par HNF (83%) chez les autres. Des relais par HNF ( $n=2$ ) ou par AOD ( $n=1$ ) ont également été effectués chez les cas de calciphylaxie non urémique et par HBPM ( $n=3$ ) chez ceux avec une insuffisance rénale chronique sévère à terminale.

Le thiosulfate de sodium a été administré à près des trois quarts des cas de calciphylaxie urémique et non urémique (72,4% et 75% respectivement,  $\rho=1$ ). Chez les cas de calciphylaxie

non urémique, l'administration du thiosulfate de sodium ne s'est faite qu'en intraveineux selon le schéma habituel de 25g 3 fois par semaine.

Tableau 17. Traitements des cas de calciphylaxie urémique et non urémique

	Calciphylaxie non urémique	Calciphylaxie urémique	$\rho$
Opioides (n)	75,0% (6)	72,4% (21)	1
Arrêt supplémentation calcique (n)	100% (1)	28,6% (2)	0,38
Arrêt vitamine D (n)	50,0% (2)	33,3% (6)	0,6
Chélateurs du phosphore (n)	0% (0)	72,4% (21)	<0,01
Calcinomimétique (n)	12,5% (1)	17,2% (5)	1
Parathyroïdectomie (n)	0% (0)	10,3% (3)	1
Début hémodialyse (n)	0% (0)	72,7% (8)	<0,01
Intensification de la dialyse (n)	0% (0)	26,9% (7)	1
Arrêt AVK (n)	100% (6)	84% (21)	0,56
Chirurgie (n)	25,0% (2)	24,1% (7)	1
Oxygénothérapie hyperbare (n)	0% (0)	10,3% (3)	1
Thérapie par pression négative (n)	12,5% (1)	13,8% (4)	1
Antibiothérapie (n)	50,0% (4)	58,6% (17)	0,7
Thiosulfate de sodium (n)	75,0% (6)	72,4% (21)	1

## H) Evolution

Concernant les cas de calciphylaxie non urémique, nous disposons de données évolutives pour 7 d'entre eux. Trois d'entre eux étaient décédés dans les 2 mois. Les autres étaient toujours vivants à la fin de l'étude, avec une durée médiane de suivi de 52,5 mois. La survie médiane des cas de calciphylaxie non urémique n'était pas calculable car plus de la moitié de ces patients étaient vivants à la fin de l'étude. Pour les cas de calciphylaxie urémique, il y avait donc 2 perdus de vue. Vingt-et-un patients sur 27 étaient décédés. Leur délai médian de survenue du

décès après diagnostic était de 3 mois et leur survie médiane était de 5 mois. En excluant les patients ayant refusé la dialyse, 17 patients sur 23 sont décédés avec un délai médian de survenue du décès et une survie médiane de 7 mois. Pour les 6 cas de calciphylaxie urémique qui étaient toujours vivant à la fin de l'étude, la durée médiane de suivi était de 6 mois, allant de 1 à 203 mois.

Ainsi 77,8% des cas de calciphylaxie urémique sont décédés au cours du suivi contre 42,9% des cas de calciphylaxie non urémique ( $\rho=0,16$ ). En excluant les patients ayant refusé la dialyse, cet écart entre le taux de mortalité des cas de calciphylaxie urémique et non urémique se réduit légèrement (73,9% contre 42,9% respectivement,  $\rho=0,18$ ). Il n'y avait pas de différence significative concernant la médiane de survie de ces deux populations ( $\rho=0,15$ ) (Tableau 18).

Concernant les cas de cas de calciphylaxie non urémique traités par AVK, 5 ont obtenu une cicatrisation des lésions cutanées.

Tableau 18. Evolution des cas de calciphylaxie urémique et non urémique

	Calciphylaxie non urémique	Calciphylaxie urémique	p
<b>Cicatrisation (n)</b>	62,5% (5)	33,3% (9)	0,22
<b>Amélioration (n)</b>	0% (0)	14,8% (4)	0,55
<b>Décès toute cause (n)</b>	42,9% (3)	77,8% (21)	0,16
<b>Délai médian de survenue du décès pour l'ensemble de la population (mois)</b>	2	3	0,35
<b>Médiane de survie de l'ensemble de la population (mois)</b>	Non atteint	5	0,15
<b>Décès hors refus de dialyse (n)</b>	42,9% (3)	73,9% (17)	0,18
<b>Délai médian de survenue du décès hors refus de dialyse (mois)</b>	2	5	0,16
<b>Médiane de survie des cas hors refus de dialyse (mois)</b>	Non atteint	7	0,25

<b>Décès liés à une surinfection des lésions de calciphylaxie (n)</b>	0% (0)	30,0% (6)	0,54
---	--------	-----------	------

#### IV) Comparaison des cas selon le centre de recrutement

##### A) Données épidémiologiques

Le sex-ratio était de 1 concernant les patients suivis à Colmar et de 0,73 pour les cas suivis à Strasbourg ( $\rho=0,88$ ). Les patients suivis à Colmar étaient plus âgés qu'à Strasbourg avec un âge médian de 73 ans et 63 ans respectivement ( $\rho=0,01$ ).

##### B) Facteurs de risque, comorbidités et facteur déclenchant

Les cas de calciphylaxie non urémique représentaient environ un cinquième de l'effectif des patients qu'ils aient été suivis à Colmar ou Strasbourg.

Il y avait autant de cas de calciphylaxie sous hémodialyse à Strasbourg et à Colmar ( $n=6$ ). Cinq des 6 cas sous dialyse péritonéale étaient suivis à Colmar, sans qu'une différence statistiquement significative n'ait pu être mise en évidence ( $\rho=0,09$ ).

Tous les patients suivis à Strasbourg étaient en surpoids ou obèses alors que 22% des patients de Colmar avaient un IMC  $< 25\text{kg/m}^2$ . L'IMC moyen était comparable concernant les patients suivis à Colmar et à Strasbourg ( $32,2\text{kg/m}^2$  et  $31,1\text{kg/m}^2$  respectivement). Un diabète était davantage observé chez les cas suivis à Colmar (83,3%) que chez les cas suivis à Strasbourg (52,6%), sans que le seuil de significativité statistique ne soit atteint ( $\rho=0,1$ ). Quarante-vingt-quatorze % des patients suivis à Colmar étaient anticoagulés par AVK contre 74% des patients

suivis à Strasbourg ( $p=0,18$ ). Les autres facteurs de risque de calciphylaxie étaient distribués de manière identique entre les 2 groupes (Tableau 19).

Tableau 19. Facteurs de risque et comorbidités des cas de calciphylaxie selon le centre de recrutement

	Strasbourg	Colmar	p
Calciphylaxie urémique (n)	79% (15)	77,8% (14)	1
Calciphylaxie non urémique (n)	21,1% (4)	22,2% (4)	1
Hémodialyse (n)	26,3% (5)	38,9% (7)	0,64
Dialyse péritonéale (n)	5,26% (1)	27,8% (5)	0,09
Surpoids/obésité (n)	94,7% (18)	83,3% (15)	0,34
Diabète (n)	52,6% (10)	83,3% (15)	0,1
Hypoalbuminémie (n)	58,8% (10)	40% (6)	0,48
Hyperparathyroïdie secondaire (n)	82,4% (14)	62,5% (10)	0,26
Hyperphosphorémie (n)	38,9 (7)	43,7	1
Hypovitaminose D (n)	88,2% (15)	46,1% (6)	0,02
AVK (n)	73,7% (14)	94,4% (17)	0,18
Supplémentation vitamine-calcique (n)	57,9% (11)	72,2% (13)	0,57
Corticothérapie (n)	10,5% (2)	11,1% (2)	1
Cirrhose (n)	21,0% (4)	5,6% (1)	0,34
Néoplasie/hémopathie (n)	15,8% (3)	5,6% (1)	0,6
Thrombophilie (n)	35,3% (6)	31,2% (5)	1
Hyperhomocystéinémie (n)	62,5% (5)	40% (2)	0,59

### C) Manifestations cliniques

Il n'y avait pas de différence significative concernant les manifestations cliniques des patients suivis à Colmar par rapport à ceux suivis à Strasbourg (Tableau 20).

Tableau 20. Manifestations cliniques des cas de calciphylaxie selon le centre de recrutement

	Strasbourg	Colmar	p
<b>Livédo (n)</b>	94,7% (18)	88,9% (16)	0,6
<b>Lésions purpuriques (n)</b>	31,6% (6)	22,2 (4)	0,71
<b>Indurations hypodermiques (n)</b>	68,4% (13)	55,6% (10)	0,64
<b>Nécrose</b>	94,7% (18)	88,9% (16)	0,6
<b>Lésions multiples (n)</b>	94,7% (18)	83,3% (15)	0,34
<b>Forme distale (n)</b>	26,3% (5)	38,9% (7)	0,64
<b>Forme proximale et mixte (n)</b>	73,7% (14)	61,1% (11)	0,64

#### D) Aspects histologiques

Au moins une biopsie cutanée a été effectuée chez tous les patients suivis à Colmar et chez 63% des patients suivis à Strasbourg ( $p < 0,01$ ). Nous disposons de 41 biopsies réalisées chez les patients recrutés à Colmar et de 16 biopsies chez les patients suivis à Strasbourg. Quatorze patients suivis à Colmar et 4 suivis à Strasbourg ont eu plusieurs biopsies. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les aspects histologiques des patients suivis à Colmar et à Strasbourg (Tableau 21). Des dépôts calciques extravasculaires dermo-hypodermiques étaient plus fréquemment mis en évidence sur les biopsies des patients suivis à Colmar sans que le seuil de significativité statistique ne soit atteint ( $p = 0,12$ ). Il n'y avait aucun aspect histologique évocateur de calciphylaxie sur les biopsies effectuées chez 3 patients suivis à Colmar et 1 suivi à Strasbourg.

Tableau 21. Aspects histologiques des cas de calciphylaxie selon le centre de recrutement

	Strasbourg	Colmar	p
<b>Biopsie disponible (n)</b>	63,2% (12)	100% (18)	<0,01
<b>Aucune biopsie avec un aspect évocateur (n)</b>	8,3% (1)	16,7% (3)	0,63
<b>Calcifications vasculaires dermo-hypodermiques (n)</b>	83,3% (10)	72,2% (13)	0,67
<b>Thrombose (n)</b>	58,3% (7)	38,9% (7)	0,5
<b>Calcifications tissulaires dermo-hypodermiques (n)</b>	16,7% (2)	50% (9)	0,12
<b>Panniculite (n)</b>	25,0% (3)	22,2% (4)	1
<b>Nécrose épidermique (n)</b>	33,3% (4)	11,1% (2)	0,18
<b>Nécrose adipocytaire (n)</b>	33,3% (4)	27,8% (5)	1

## E) Explorations radiologiques

Des calcifications réticulées des tissus sous-cutanés étaient observées à la radiographie des parties molles chez 3 patients suivis à Colmar sur les 6 chez qui elle a été réalisée et chez 2 patients suivis à Strasbourg sur 11 ( $p=0,28$ ).

Une scintigraphie osseuse n'a été effectuée que chez une patiente suivie à Strasbourg et elle n'a pas permis de mettre en évidence des signes en faveur d'une calciphylaxie, alors qu'à Colmar, 7 des 12 scintigraphies osseuses réalisées ont montré des aspects évocateurs de calciphylaxie ( $p=0,46$ ).

## F) Traitement

Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 centres pour la quasi-totalité des traitements (arrêt des AVK, opioïdes, antibiothérapie, thiosulfate de sodium intraveineux...).

Les seules différences notables concernaient :

- l'oxygénothérapie hyperbare employée chez 3 patients à Strasbourg, aucun à Colmar
- le thiosulfate de sodium en intrapéritonéal utilisé chez 4 patients à Colmar, aucun à Strasbourg
- le thiosulfate de sodium en application locale chez 2 patients à Strasbourg, aucun à Colmar.

## G) Evolution

La proportion de patients chez qui une cicatrisation a été obtenue et celle de patients décédés au cours du suivi étaient comparables à Colmar et Strasbourg (Tableau 21). Le délai médian de survenue du décès, après diagnostic, et la survie médiane étaient proches dans les deux centres.

Tableau 22. Evolution des cas de calciphylaxie selon le centre de recrutement

	Strasbourg	Colmar	p
<b>Cicatrisation (n)</b>	38,9% (7)	41,2% (7)	1
<b>Amélioration partielle (n)</b>	16,7 % (3)	5,88% (1)	0,6
<b>Décès toute cause (n)</b>	68,7% (11)	72,2% (13)	1
<b>Décès hors refus de dialyse (n)</b>	66,7% (10)	66,7% (10)	1

## **QUATRIEME PARTIE : DISCUSSION**

### **I) Méthodes**

#### **A) Point forts de notre étude**

Nous disposions de 37 cas de calciphylaxie, ce qui est un effectif raisonnable en comparant aux données de la littérature où de nombreux cas sont décrits de manière isolée ou au sein de plus petites séries. Par son caractère multicentrique, cette étude permettait de limiter l'effet centre.

Les lames des biopsies cutanées ont été relues et une coloration Von Kossa a été effectuée lorsque celle-ci manquait.

Les données évolutives étaient connues pour 92% des patients avec une durée de suivi allant jusqu'à 203 mois.

#### **B) Limites de notre étude**

Nous avons réalisé une étude rétrospective, de ce fait des données concernant la clinique, les explorations biologiques, les traitements et l'évolution manquaient.

En l'absence de critères diagnostiques consensuels et officiels de calciphylaxie, nous avons appliqué des critères diagnostiques « personnels » afin de sélectionner les cas.

Les effectifs trop faibles dans les sous-groupes ont pu empêcher de mettre en évidence des différences statistiquement significatives.

## II) Comparaison de l'ensemble de nos cas avec les données de la littérature

### A) Données épidémiologiques

La prédominance féminine était bien moins nette dans notre série (54%) que dans la littérature où les femmes représentent entre 60 et 85% des cas de calciphylaxie (3,5,14). L'âge médian de nos patients était de 70 ans ce qui est semblable aux données du registre national allemand (5). Dans d'autres séries (3,14), les patients sont légèrement moins âgés avec un âge médian de 60 ans.

### B) Facteurs de risque

#### 1) Fonction rénale et cas de calciphylaxie urémique

Soixante-dix-huit % de nos patients avaient une insuffisance rénale chronique terminale à sévère, en adéquation avec les chiffres de la série de McCarthy (3). La moitié de nos patients étaient dialysés ce qui est inférieur aux chiffres de la littérature qui vont de 60% à 86% (3,5). Les patients de notre série étaient plus fréquemment traités par dialyse péritonéale (16%) mais moins fréquemment par hémodialyse (32%) que dans le registre national allemand (5). Le délai entre l'initiation de la dialyse et le diagnostic de calciphylaxie varie selon les séries. Nos chiffres se rapprochaient de ceux de Nigwekar et al et de Brandenburg et al où le délai médian entre le début de la dialyse et le diagnostic était de 30 mois environ (2,5). Ce délai pouvait être plus

court avec une médiane de 9,2 mois dans la série de Weenig et al (14) ou plus long avec une moyenne de 108 mois dans celle de Hayashi et al (45). Cette différence de délai pourrait être expliquée par des différences de modalités de dialyse entre les pays et également par une amélioration des modalités de dialyse et *in fine* du contrôle du métabolisme phosphocalcique au cours des années 2000. En effet les patients de la série de Weenig et al ont été inclus entre 1992 et 2002 (14) et ceux de la série de Nigwekar et al entre 2010 et 2014 (2).

Concernant les causes de néphropathie, le diabète (41%) et l'hypertension artérielle (45%) étaient surreprésentés dans notre série par rapport aux données des séries précédemment publiées, où environ 30% des néphropathies sont d'origine diabétique (14,45) et 20% d'origine vasculaire (14).

Onze pour cent de nos patients avaient eu une transplantation rénale par le passé avec un délai entre la dernière transplantation et le diagnostic de calciphylaxie de 1 à 14 ans. De nombreux cas de calciphylaxie après transplantation rénale (119,143–149), hépato-rénale (118) et hépatique (150,151) ont été rapportés. Le développement d'une calciphylaxie semblait lié à la survenue d'une dysfonction ou d'un rejet du greffon dans la grande majorité des cas (>85%) (152), même si des cas de calciphylaxie sont survenus malgré un greffon fonctionnel (119). Les mêmes observations sont faites dans notre série où 3 des 4 patients transplantés avaient un greffon non fonctionnel avec insuffisance rénale chronique terminale. Il en est de même pour les cas survenant après une transplantation hépato-rénale ou hépatique, la survenue d'une calciphylaxie était lié dans la majorité des cas à la survenue d'une insuffisance rénale (152).

## 2) Cas de calciphylaxie non urémique

La proportion de calciphylaxie non urémique était proche de celle d'une série de la Mayo Clinic (3), aux alentours de 20%, mais elle était le double de celle du registre national allemand (5).

Nous retrouvons les mêmes facteurs de risque déjà décrits mais dans des proportions différentes : le surpoids ou l'obésité (75%), le traitement par AVK (75%), le diabète (62%), la cirrhose (38%), la perte de poids majeure et rapide (25%) étaient plus fréquents ; l'hypoalbuminémie (25%) et la corticothérapie au long cours l'étaient moins (9,10,153). Le déficit en protéine C (13%) et les néoplasies ou les hémopathies (25%) étaient cités dans la littérature avec les mêmes proportions (9,10,153). La calciphylaxie non urémique étant très rare et nos effectifs faibles, il n'est sans doute pas étonnant de trouver de telles variations dans la fréquence de ses facteurs de risque.

### 3) Surpoids ou obésité

La majorité de nos patients étaient obèses ou en surpoids comme l'on pouvait s'y attendre d'après les séries antérieures (2,14). Dans la série de Weenig rapportant 64 cas de calciphylaxie urémique comparés à des patients insuffisants rénaux appariés, l'obésité est rapportée comme un facteur de risque indépendant de survenue de calciphylaxie (OR=1,7 ;  $p < 0,001$ ) surtout si l'IMC est supérieur à  $30 \text{ kg/m}^2$  (OR = 4,77 ;  $p < 0,001$ ) (14).

### 4) Diabète

Le diabète était au moins en partie à l'origine de la dégradation de la fonction rénale chez 41% des insuffisants rénaux chroniques terminaux et sévères dans notre série. Cependant il ne favorise pas la calciphylaxie uniquement par l'insuffisance rénale qu'il provoque puisqu'il était présent également chez deux tiers de nos cas de calciphylaxie non urémique. Sept patients insuffisants rénaux chroniques terminaux à sévère étaient diabétiques alors que leur néphropathie n'était pas causée par ce diabète. Nigwekar et al ont en effet observé que la

présence d'un diabète chez des hémodialysés augmentait le risque de survenue d'une calciphylaxie avec un Odds ratio de 2,16 ( $p < 0,001$ ) (2).

#### 5) Hypoalbuminémie

Chez un patient sur deux, on notait une hypoalbuminémie, ce qui a été à plusieurs reprises cité comme facteur de risque de calciphylaxie (45,53). Il est difficile de conclure à une dénutrition chez tous ces patients car un syndrome inflammatoire biologique ou une hépatopathie y étaient parfois associés. L'augmentation du catabolisme protéique lié aux lésions cutanées, à leur surinfection et l'effondrement des apports suite aux douleurs anorexiantes qui en découlent, aggravent ce statut nutritionnel.

#### 6) Anticoagulation par anti-vitamine K

La proportion de nos patients anticoagulés par AVK était plus grande que dans la littérature. Quatre-vingt-six % de nos cas de calciphylaxie urémique étaient traités par AVK contre 50% dans de grandes séries (5,64) et 75% de nos cas de calciphylaxie non urémique contre 25% dans la série de Nigwekar et al (9).

Les AVK agiraient sur les deux phases du processus conduisant aux lésions cutanées de calciphylaxie. D'abord les AVK favorisent les dépôts calciques vasculaires en empêchant la gammacarboxylation et donc l'action de la Matrix Gla Protein, puissant inhibiteur de la calcification (40). Ensuite les AVK en inhibant la synthèse locale de protéine C et S par les cellules endothéliales, ils entraîneraient une hypercoagulabilité locale favorisant les thromboses (41). Tous les patients étaient anticoagulés depuis plusieurs mois à années, ce qui rendait moins probable le diagnostic différentiel de nécrose aux AVK qui survient la plupart du temps dans

les quinze jours après leur introduction. L'absence avec l'arrêt des AVK puis une reprise des AVK n'était mentionnée dans aucun dossier mais elle aurait pu concerner l'un ou l'autre patients. De plus dans certaines situations une nécrose tardive aux AVK peut survenir. Merklen et al ont ainsi rapporté le cas d'une patiente ayant un déficit en protéine C anticoagulée par AVK, qui à l'occasion d'une infection traitée par antibiotique diminuant encore la synthèse de protéine C, a développé des nécroses cutanées (91). En effet lors d'une infection, les protéines de l'inflammation diminuent la production de protéine C (154) et les antibiotiques en perturbant la flore bactérienne digestives, freinent la synthèse de vitamine K<sub>2</sub> et donc de protéine C (155). Malheureusement un dosage de la protéine C n'a pas été effectué chez 43% de nos patients. Concernant les patients pour lesquels les lésions cutanées sont survenues au décours d'un épisode infectieux, un déficit en protéine C n'a pas été détecté chez deux d'entre eux, il n'a pas été recherché chez le troisième.

Nos cas de calciphylaxie non urémique traités par AVK, n'avaient pas une prédominance distale des lésions, comme cela a été rapporté (47,153), puisque 5 patients sur 6 avaient une atteinte proximale. Leur pronostic était cependant effectivement meilleur avec une cicatrisation complète dans 83% des cas (47).

#### 7) Cirrhose, néoplasie, hémopathie, maladie auto-immune et autres

Un nombre plus faible de nos patients étaient atteints de cirrhose, de néoplasie, d'hémopathie ou de maladie auto-immune telle que la polyarthrite rhumatoïde qui sont des facteurs de risque de calciphylaxie surtout non urémique (9,10).

Les comorbidités telles que l'obésité, les néoplasies, les maladies auto-immunes et le diabète en entraînant un stress oxydatif, activeraient la voie du nuclear factor kappa-B (NF-κB) qui, via l'activation du récepteur RANK, entrainerait une cascade cytokinique qui diminue l'efficacité

des protéines inhibitrices de la calcification vasculaire (protéine matricielle Gla, fétuine-A, ostéopontine) (26). L'activation de la voie de signalisation NF- $\kappa$ B/RANK transformerait les cellules musculaires lisses vasculaires en « osteoblas-like cells » qui via la « bone morphogenic protein 2 » (BMP 2) favorisent les calcifications vasculaires (26). Ceci conduirait à la pathogenèse de la calciphylaxie.

La cirrhose favorise la calciphylaxie probablement via la diminution de synthèse de Féтуine A, qui inhibe la précipitation du produit phosphocalcique, mais également de protéine C et S ce qui cause un état d'hypercoagulabilité. En effet un de nos patients cirrhotiques avait un déficit en protéine C.

#### 8) Facteur déclenchant

Dans un faible nombre de cas un facteur déclenchant traumatique a été clairement mentionné. Dans d'autres cas il est possible que des lésions de calciphylaxie se soient produites suite à une injection sous cutanée sans que cela n'ait été identifié. Selon Nigwekar et al, plus le nombre d'injection d'insuline était élevé plus il y avait de risque de développer des lésions de calciphylaxie sur les sites d'injections (2). Ces injections sous-cutanées jouent le rôle de facteur déclenchant probablement en entraînant une agression endothéliale qui favorise les thromboses sur un terrain déjà fragilisé.

### C) Description clinique

Les manifestations cliniques de nos patients étaient proches de celles décrites dans la littérature (65,66). Tous les patients avaient un ou plusieurs ulcères hyperalgiques, majoritairement

nécrotiques, fréquemment bordés ou précédés par un livédo ou parfois des lésions purpuriques, siégeant souvent sur des indurations hypodermiques préexistantes (65,66). Ainsi leurs manifestations cliniques entraînent dans les critères diagnostiques établis par Mc Carthy et al (3). Aucun de nos patients n'avait par contre de plaques ou bulles hémorragiques qui font également parties de leurs critères diagnostiques (3).

Dans notre série, la forme mixte prédomine (38%) surtout chez ceux qui ont une calciphylaxie non urémique (50%). Un quart de nos cas de calciphylaxie non urémique avaient une forme distale isolée contre la moitié dans d'autres séries (9,14). Concernant les cas de calciphylaxie urémique, la forme proximale n'était observée que dans 34% des cas dans notre série contre les 60 à 70% attendus d'après les données de la littérature (2,14).

Un seul de nos patients avait une atteinte génitale ce qui est en concordance avec les données de la série de Weenig et al où seulement 3% des cas avaient une atteinte génitale (14). Cette localisation est liée à un mauvais pronostic (156), en effet notre patient est décédé un mois après le diagnostic.

Chez une patiente, la calcification du chiasma optique a fait évoquer une localisation de sa calciphylaxie. Une atteinte des nerfs optiques attribuée à la calciphylaxie a été rapportée (69) mais dans ce cas les dépôts calciques vasculaires n'étaient pas visualisés à l'imagerie cérébrale mais au fond d'œil. D'autres diagnostics plus fréquents pouvaient être évoqués chez notre patiente comme un craniopharyngiome ou un granulome calcifié. L'existence de ces localisations extra-cutanées de calciphylaxie n'est pas clairement établie. La définition actuelle de la calciphylaxie correspond aux lésions cutanées induites par des dépôts calciques dans les capillaires et artérioles dermo-hypodermiques qui sont le siège de thromboses (3). Si l'on considère que ces manifestations extra-cutanées font partie de l'entité « calciphylaxie » il faudrait donc élargir aux vaisseaux de petit et moyen calibre de l'ensemble des organes.

## D) Description histologique

Une biopsie cutanée n'a pas été effectuée chez 7 patients, ce qui a été justifié par le risque d'extension des lésions cutanées, la faible spécificité des aspects histologiques attendus et le risque de faux négatifs.

Les dépôts calciques dans les vaisseaux de petit et moyen calibre dermo-hypodermiques, les thromboses et les dépôts calciques extra-vasculaires dermo-hypodermiques, qui sont significativement associés à la calciphylaxie d'après certaines études (15,72,73), étaient effectivement les aspects histologiques le plus observés chez nos patients (respectivement 77%, 47% et 37%). Ellis et O'Neill insistent sur le critère combiné « calcifications et thromboses des artérioles dermo-hypodermiques » qui était présent chez 40% de nos patients biopsiés.

Les autres aspects histologiques tels qu'une panniculite septale ou lobulaire, une nécrose épidermique ou adipocytaire, non spécifiques (72), étaient observés dans de moindres proportions dans notre série. Les dépôts calciques autour des glandes sudorales dont la spécificité est débattue (15,72,74), n'ont été observés que chez un patient.

Des fibres élastiques fragmentées, épaissies et calcifiées évoquant un pseudoxanthome élastique (PXE) ont été visualisées chez 3 de nos patients. Plusieurs cas ont été rapportés dans la littérature (157–161). Cet aspect histologique a été observé dans d'autres pathologies comme le lupus érythémateux systémique, la bêta-thalassémie (162), l'exposition au salpêtre (163). Les hypothèses physiopathologiques étaient une anomalie du métabolisme phosphocalcique (158,160), un PXE acquis (160), une mutation hétérozygote du gène ABCC6 (158). En fait le mécanisme à l'origine de la calcification des fibres élastiques n'est pas encore élucidé. Les

multiples facteurs impliqués dans la physiopathologie de la calciphylaxie (stress oxydatif, facteur pro et anti-coagulants, AVK) pourrait y contribuer.

La coloration Von Kossa a montré des calcifications qui n'étaient pas visible en coloration hématoxyline-éosine chez 4 patients mais à chaque fois le diagnostic de calciphylaxie avait déjà été évoqué en coloration standard car des calcifications y étaient déjà observées. A l'inverse de ce qui a été observé par Mochel et al (72), la coloration Von Kossa n'a donc pas augmenté la rentabilité diagnostique dans notre série.

Une extension des lésions cutanées suite à la biopsie a été mentionnée pour 5% des biopsies dans notre série, alors que cela n'a jamais été le cas dans l'étude d'Ellis et O'Neill (74). Il se peut que ce phénomène ait été sous-déclaré dans notre série, mais il semble que la réalisation d'une biopsie cutanée ne soit pas si dangereuse chez ces patients.

Les aspects histologiques évocateurs de calciphylaxie étaient visualisés majoritairement sur des biopsies profondes (57%). A l'inverse, il s'agissait le plus souvent de biopsies au simple ou double punch qui n'ont pas permis de mettre en évidence des aspects évocateurs de calciphylaxie, l'échantillon étant trop superficiel et de trop petite taille (15,72). Ceci a justifié la réalisation de plusieurs biopsies cutanées chez 18 patients. Ceci souligne l'importance de réaliser dès que possible une biopsie de grande taille au bistouri.

Au final, aucun aspect histologique évocateur de calciphylaxie n'a été visualisé chez 13% de nos patients biopsiés. Le diagnostic a été tout de même maintenu à cause d'une forte suspicion clinique, de l'absence de diagnostic différentiel et des limites de la biopsie sus-citées.

## E) Description radiologique

### 1) Radiographie

Des dépôts calciques ramifiés dans les tissus sous-cutanés, évocateurs de calciphylaxie, n'ont été observés que sur 29% des radiographies des parties molles témoignant ainsi d'une mauvaise sensibilité, alors que cet aspect était visible chez 62% des patients atteints de calciphylaxie dans l'étude de Shmidt et al (75). Ces derniers ont trouvé une sensibilité de 54% et surtout une très forte spécificité de 90% dans leur étude comparant les radiographies des parties molles de 29 cas de calciphylaxie à 58 témoins hémodialysés appariés sur l'âge et le sexe mais pas sur les autres facteurs de risque de calciphylaxie. La technique de radiographie employée lors de la mammographie permettrait de voir des calcifications de vaisseaux de plus petit calibre jusqu'à 100 microns d'après quelques cas rapportés (76,77) mais aucune étude n'a été effectuée pour déterminer sa spécificité ou sa sensibilité et elle n'a jamais été réalisée chez nos patients.

### 2) Scintigraphie osseuse au Technetium 99 marqué

La scintigraphie osseuse au Technetium 99 marqué a révélé des aspects évocateurs de calciphylaxie dans 54% des cas où elle a été réalisée dans notre série contre 89% dans la série de Paul et al (78) et 97% dans celle de Fine et al (4). En comparant les scintigraphies osseuses réalisées chez 18 cas de calciphylaxie à celles effectuées chez 31 témoins insuffisants rénaux chroniques terminaux, la présence d'une hyperfixation diffuse des tissus mous prédominants au niveau des lésions cutanées était très sensible (89%) et spécifique (97%) dans l'étude de Paul et al (78). Cependant les témoins n'ont pas été appariés selon la durée de l'insuffisance rénale, le traitement par dialyse, l'âge, le sexe et les autres facteurs de risque de calciphylaxie.

D'autres pathologies cutanées comportant une calcification des tissus sous cutanés, comme une calcinose tumorale, une dermatomyosite, un ostéosarcome, peuvent être visualisées à la scintigraphie osseuse mais l'hyperfixation diffère, elle est plus focale moins étendue (164). On peut s'aider de la radiographie des parties molles et de la clinique bien évidemment pour les différencier. Une dermo-hypodermite infectieuse peut également entraîner une hyperfixation à la scintigraphie osseuse mais dans ce cas, cette hyperfixation sera uniquement focale (78).

Ces explorations radiologiques permettent donc d'obtenir des arguments supplémentaires lorsqu'on suspecte une calciphylaxie mais elles ne suffisent pas à elles seules à l'affirmer.

### 3) Echographie doppler artério-veineuse des membres inférieurs

Une artériopathie oblitérante des membres inférieurs pouvait expliquer au moins en partie les lésions cutanées dans 4 cas et surtout chez 2 avec une atteinte distale isolée. Le diagnostic de calciphylaxie avait tout de même été évoqué devant les aspects clinique et histologiques.

## F) Bilan biologique

### 1) Bilan phosphocalcique

Les valeurs de la calcémie et de la PTH que nous observions étaient proches de celles des grandes séries sur la calciphylaxie (2,5,14,45). La phosphorémie moyenne dans notre étude était proche de celles de la littérature (2,45) mais la phosphorémie médiane était inférieure à celle observée dans d'autres séries (5,14). Nigwekar et al ont montré qu'une calcémie, une phosphorémie et une PTH plus élevées lors du recours aux premières séances d'hémodialyse

était associé davantage à la survenue d'une calciphylaxie (2). Dans l'étude de Hayashi et al, une calcémie plus élevée était davantage associée à une calciphylaxie mais ceci n'était pas vrai pour la phosphorémie ou la PTH (45). Dans l'étude de Weenig et al, il n'y avait pas de différence significative concernant les valeurs du bilan phosphocalcique entre les cas et les témoins dialysés (14). D'après le registre national allemand, 47% des cas de calciphylaxie avaient une PTH inférieure aux objectifs de la Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) (133-600pg/mL) probablement du fait d'une supplémentation vitamino-calcique excessive freinant l'hyperparathyroïdie secondaire et conduisant à une ostéopathie adynamique avec un faible renouvellement osseux (5). Cette ostéopathie adynamique favoriserait la survenue d'une calciphylaxie au même titre que l'hyperparathyroïdie secondaire (5). L'hypovitaminose D est également retrouvée dans la série de Nigwekar et al, sans différence entre les cas et les témoins (2).

## 2) Bilan auto-immun

Dans 20% des cas où cela a été exploré, les anticorps anti-nucléaires étaient présents à un titre élevé sans qu'une maladie auto-immune ne puisse être identifiée, ce qui aurait pu être un diagnostic différentiel ou associé expliquant les lésions cutanées.

## 3) Bilan de coagulation et de thrombophilie

Un de nos patients avait une mutation G20210A du facteur II qui est la seconde cause de thrombophilie héréditaire (165). Le risque thrombo-embolique est multiplié par 3 à l'état hétérozygote (166).

Un patient avait un déficit modéré en protéine C et une cirrhose. Une recherche génétique n'a pas été effectuée. Il est possible que ce déficit soit acquis suite à l'hépatopathie. Ce patient n'était pas anticoagulé par AVK, excluant une nécrose tardive aux AVK favorisée par un déficit en protéine C (91).

Une de nos patientes avait une mutation du facteur V à l'état hétérozygote, un déficit modéré en protéine S et une cryoglobulinémie mixte. La mutation du facteur V est la première cause de thrombophilie héréditaire chez les « caucasiens » avec une prévalence à l'état hétérozygote de 5 à 8% (167) qui multiplie le risque thrombo-embolique par 4 (168). Concernant le déficit en protéine S, le risque thrombo-embolique est multiplié par 2 à 5 fois qu'en cas de taux très bas (169). Pour chacune de ces thrombophilies, le risque est surtout de développer des thromboses veineuses, les thromboses artérielles sont rares. La cryoglobulinémie mixte peut être à l'origine d'un purpura pétéchial pouvant confluer et s'ulcérer avec des signes de vascularite leucocytoclasique à la biopsie cutanée (170). Chez cette patiente, il n'y avait pas de signe de vascularite leucocytoclasique à la biopsie cutanée et le diagnostic de calciphylaxie a été retenu du fait de manifestations cliniques, histologiques et scintigraphiques compatibles. La survenue des lésions cutanées a pu être favorisée par la thrombophilie combinée (déficit en protéine S et mutation du facteur V) chez cette patiente.

Deux patients avaient des anticorps anti-phospholipides à un titre significatif sur un bilan biologique sans que cela n'ait été confirmé par un deuxième. Un de ces patients avaient des antécédents thrombotiques. Aucun n'avait de lupus érythémateux systémique associé. La principale manifestations cutanée associées au syndrome des antiphospholipides est un livédo ramifié diffus avec des mailles fines, non infiltrées, irrégulières (93). Dans environ 3,5% des cas, ce syndromes des antiphospholipides peut donner des nécroses cutanées circonscrites, éventuellement précédées par un purpura nécrotique, donnant des ulcérations à type d'atrophie

blanche ou de vasculopathie livédoïde (93). Encore plus rarement, des nécroses cutanées étendues peuvent survenir en cas de syndrome des anticorps antiphospholipides avec des manifestations cutanées et histologiques similaires à celles observées dans les autres situations pro-thrombotiques. A la biopsie cutanée, des thromboses dermiques sont visualisées (93). L'ensemble de ces signes cliniques et histologiques font également partie du spectre de la calciphylaxie.

Une hyperhomocystéinémie n'a été recherchée que chez 35% de nos patients. Dans 54% des cas, elle était élevée à un stade modéré ou intermédiaire. Le dosage des vitamines B9 et B12 ou une exploration génétique, à la recherche d'une hyperhomocystéinémie métabolique ou génétique, n'ont jamais été réalisés. L'insuffisance rénale chronique pouvait expliquer l'hyperhomocystéinémie par diminution de son excrétion dans la plupart des cas (171). Certains patients étaient dénutris avec une possible carence vitaminique pouvant expliquer l'hyperhomocystéinémie. L'hyperhomocystéinémie favoriserait l'athérosclérose et ainsi l'infarctus du myocarde (172,173), les accidents vasculaires cérébraux (173,174) et l'artérite des membres inférieurs (175). Il s'agit également d'un facteur de risque de thrombose veineuse profonde (176). Dans l'étude de Dobry et al, près de la moitié des patients souffrant de calciphylaxie avaient une hyperhomocystéinémie mais cette dernière n'y était pas significativement associée (17).

Au final, une thrombophilie a donc été identifiée chez 11 de nos patients soit 30%, ce qui est largement inférieur aux données de la série de Dobry et al où une hypercoagulabilité a été observé chez 92% des cas de calciphylaxie (17). Cependant les explorations à la recherche d'une thrombophilie n'ont pas été effectuées chez tous nos patients, ainsi les anticorps antiphospholipides ont été recherchés chez 84% de nos patients mais une mutation du facteur II uniquement chez 8%. De plus, la calciphylaxie et les vasculopathies thrombosantes liées à ces

états d'hypercoagulabilité partagent la plupart de leurs manifestations cliniques et histologiques, il se peut ainsi que certains cas vus dans nos centres de recrutement aient été classés vasculopathie thrombosante, alors que Dobry et al auraient conclu à une calciphylaxie. Les critères diagnostiques ayant permis à Dobry et al de recruter leurs cas de calciphylaxie ne sont pas détaillés (17). Il est ainsi parfois difficile de déterminer si ces états d'hypercoagulabilité sont des diagnostics différentiels ou associés. Il est important de prendre en compte l'ensemble des manifestations cliniques, histologiques, radiologiques et biologiques afin de trancher car la prise en charge peut différer.

## G) Traitement

### 1) Antalgie

Les douleurs étaient intenses nécessitant des opiacés chez 73% de nos patients. Ces opiacés ont été à l'origine de complications, surtout des troubles de la conscience, chez 30% des patients chez qui ils ont été prescrits soulignant la nécessité d'être vigilant et d'adapter de manière régulière les doses. En effet nos patients étant pour la plupart insuffisants rénaux terminaux, une adaptation posologique est nécessaire (95,96). L'oxycodone est fréquemment employée mais elle nécessite une adaptation et une surveillance accrue du fait du risque d'accumulation de son métabolite actif (95,96). Le fentanyl semble plus sûr car sa demi-vie n'est quasiment pas influencée par l'altération de la fonction rénale et ses métabolites ne sont pas actifs (95,96). Cependant le fentanyl est souvent employé en patch transdermique, sa demi-vie est alors de 17 heures. De plus, le fentanyl est peu dialysable (95). Il est donc nécessaire d'anticiper les posologies longtemps en avance et d'être vigilant quant aux autres antalgiques co-administrés. La méthadone et la buprénorphine, qui sont plus sûrs d'utilisation chez les insuffisants rénaux

sont peu prescrits, alors que la morphine et la codéine qui sont à éviter chez ces patients sont plus utilisés (95,177).

Une analgésie multi-modale utilisant des antalgiques ciblant les douleurs neuropathiques et des anesthésiques a rarement été employée (67).

## 2) Traitements locaux

### *a) Détersion chirurgicale et greffe de peau*

Un quart de nos patients a été traité par chirurgie ce qui se rapproche des données du registre national allemand (5) et de la série de Weenig et al (14). La chirurgie est débattue dans la calciphylaxie suite au risque d'aggraver les lésions cutanées par un phénomène de pathergie (127). Celle-ci semble indiquée pour des lésions nécrotiques surinfectées d'évolution péjorative malgré l'antibiothérapie et les autres soins locaux (99,178,179). Elle serait par contre à éviter pour les lésions nécrotiques de petite taille, non surinfectées et stables car elle pourrait favoriser leur extension et leur surinfection (99,178,179).

Une greffe de peau mince après un débridement chirurgical des lésions cutanées n'a jamais été réalisée dans notre série alors que cela a été rapporté avec succès dans les localisations distales avec diminution des douleurs et cicatrisation, sans pathergie ou surinfection (180). Ceci est comparable à ce qu'on observe dans l'angiodermite nécrotique (181,182) et cela mériterait d'être confirmé par d'autres études.

### *b) Oxygénothérapie hyperbare*

Un traitement par oxygénothérapie hyperbare n'a été réalisé que chez 3 de nos patients permettant une cicatrisation des lésions cutanées sans récurrence dans 2 cas. Dans leur étude, An

et al ont constaté une amélioration des lésions cutanées suite à une oxygénothérapie hyperbare chez 58% de leur patients atteints de calciphylaxie allant jusqu'à la cicatrisation complète chez la moitié d'entre eux (97). Du fait des difficultés techniques de mise en place avec une accessibilité réservée à certains centres spécialisés, du coût élevé et du risque d'effets secondaires (barotraumatisme...), ce traitement a été utilisé en seconde intention après échec de traitements plus conventionnels (97). Le diabète était un facteur prédictif d'efficacité du traitement dans cette étude (97). L'oxygénothérapie hyperbare permet également d'améliorer des lésions cutanées liées à la microangiopathie diabétique (183). Elle agit en augmentant la quantité d'oxygène parvenant aux tissus hypoxiques ce qui favorise la prolifération des fibroblastes, l'angiogenèse, les défenses antibactériennes et donc la cicatrisation des lésions cutanées (184).

### 3) Gestion du traitement anticoagulant

Les AVK étant impliqués dans la pathogenèse de la calciphylaxie notamment en inhibant l'activation de la Matrix Gla Protein (40), il est conseillé de les arrêter dès que possible ce qui a été fait chez 87% de nos patients anticoagulés par AVK (13).

Le relais a été effectué par une héparine non fractionnée dans la majorité des cas du fait de l'insuffisance rénale. Cependant son maniement n'est pas simple car elle nécessite une surveillance biologique quotidienne et des injections pluriquotidiennes.

Pour cela une héparine de bas poids moléculaire a été préférée quand cela était possible parfois même en présence d'une insuffisance rénale chronique terminale. La tinzaparine du fait d'un poids moléculaire élevé serait moins accumulée que les autres lors d'une insuffisance rénale (106,107) ce qui la rendrait utilisable avec prudence même lors d'une insuffisance rénale chronique terminale (108,109).

Le relais par un anticoagulant oral direct n'a été effectué qu'une seule fois, l'insuffisance rénale chronique étant également un frein à leur prescription. L'emploi de l'apixaban chez ces patients insuffisants rénaux chroniques terminaux n'est pas encore autorisé en Europe.

Le relais AVK-héparine n'est pas sans risque puisqu'un évènement hémorragique ou thrombotique est survenu dans les suites chez 22% des patients chez qui ce relais a été effectué, heureusement ne menaçant le pronostic vital chez aucun d'entre eux.

L'arrêt du traitement anticoagulant sans relais, qui a été rarement réalisé, est à discuter en fonction du risque thrombotique, lié à la comorbidité initiale le justifiant, et en prenant compte également d'une possible hypercoagulabilité, à l'origine d'un processus thrombotique impliqué dans la pathogenèse de la calciphylaxie.

#### 4) Contrôle du métabolisme phosphocalcique

Le premier traitement médical visant à lutter contre l'hyperparathyroïdie secondaire chez les insuffisants rénaux chroniques est la supplémentation en vitamine D. Cependant chez les patients souffrant de calciphylaxie, cette supplémentation doit être évitée afin d'éviter une hypercalcémie qui est un des facteurs de risque de cette entité (2,45).

Un autre moyen de lutter contre l'hyperparathyroïdie secondaire est l'utilisation d'un calcinominétique, le cinacalcet qui a été employé chez 16% de nos patients.

Dans l'étude EVOLVE, comparant le cinacalcet à un placebo chez 3883 patients hémodialysés, l'administration de cinacalcet a permis une diminution du taux de PTH et de l'incidence de la calciphylaxie (101). Le rôle du cinacalcet lors d'une calciphylaxie déjà déclarée n'a par contre jamais été étudié. Les preuves de l'efficacité du cinacalcet notamment sur la morbi-mortalité cardiovasculaire chez ces patients insuffisants rénaux chroniques souffrant

d'hyperparathyroïdie secondaire sont faibles (185,186). De plus le cinacalcet est responsable fréquemment d'une intolérance gastro-intestinale (187), il est pris de manière irrégulière et son coût est élevé (185,186). C'est pourquoi certains auteurs critiquent son mauvais rapport coût-efficacité (185,186).

La parathyroïdectomie semble avoir un meilleur rapport coût-efficacité avec une diminution de la mortalité de 15 à 57% chez ces insuffisants rénaux souffrant d'hyperparathyroïdie secondaire (188–192). Dans une des premières séries de 11 cas de calciphylaxie qui ont été traités par parathyroïdectomie, 7 ont obtenu une cicatrisation complète des lésions cutanées (193). Cette efficacité a été confirmée dans la série de Duffy et al où 6 des 15 patients ont été traités par parathyroïdectomie (194). Une amélioration des lésions cutanées a été obtenue chez tous les patients opérés et que chez 22% des patients non opérés ( $p=0,006$ ) (194). La survie médiane était de 39 mois pour les patients opérés contre 3 mois pour les autres ( $p=0,017$ ) (194). Cependant ces résultats sont à modérer car les patients n'ayant pas été traités par parathyroïdectomie semblaient avoir une maladie plus avancée contre indiquant la chirurgie. D'autres séries ont également mis en évidence une amélioration significative de la survie chez les patients traités par parathyroïdectomie (195,196), ce qui n'a pas été confirmé par d'autres (14,197,198). Il s'agit à chaque fois de séries rétrospectives où les groupes des patients opérés et non opérés ne sont pas forcément comparables. Une étude contrôlée randomisée aurait plus de poids. Par ailleurs cette opération n'est pas sans risque. Le taux d'hospitalisation augmente de 39% durant la première année post-opératoire et il y a 2% de décès dans les 30 jours suivant l'opération (103). Le « hungry bone syndrome » lié à une chute brutale de la PTH est à l'origine d'une hypocalcémie sévère qu'il faut supplémer par de hautes doses de calcium et de vitamine D, ce qui peut favoriser les lésions cutanées lors d'une calciphylaxie (104). Ce « hungry bone syndrome » surviendrait dans les suites d'une parathyroïdectomie dans un peu

plus de 25% des cas (199,200). De plus le faible taux de patients ayant une PTH dépassant les normes de la KDIGO dans le registre national allemand (6%) remet en cause le rôle clé de l'hyperparathyroïdie dans la pathogenèse de la calciphylaxie (5). Pour Nigwekar et al, il est donc recommandé de n'envisager la parathyroïdectomie qu'en cas de PTH très élevée (>800pg/mL) malgré l'échec d'un traitement médical optimal (102). Pour d'autres auteurs, cette opération est à envisager chez les dialysés, lors d'une calciphylaxie, dès une PTH supérieure à 600pg/mL, malgré un traitement médical optimal pendant plus de 6 mois (185). L'hyperphosphorémie qui est un autre facteur de risque de calciphylaxie doit être évitée grâce à l'utilisation de chélateurs non calciques du phosphore tel que le sevelamer, ce qui a été effectuée chez 57% de nos patients (2). Le contrôle de la phosphorémie est important car l'hyperphosphorémie serait à l'origine de la transdifférentiation des cellules musculaires lisses vasculaires en cellules se comportant comme des ostéoblastes, ce qui participe à la pathogenèse de la calciphylaxie (27).

##### 5) Modalités de dialyse et transplantation

Suite à une dégradation contemporaine de la fonction rénale et afin de mieux contrôler le métabolisme phosphocalcique et de favoriser la cicatrisation des lésions cutanées de calciphylaxie, une hémodialyse a été débutée chez 72,7% de nos cas de calciphylaxie urémique non encore dialysés. L'augmentation de la fréquence ou la durée de l'hémodialyse peut également favoriser la guérison (115), ce qui a donc été fait chez 26,9% de nos cas de calciphylaxie urémique dialysés ce qui est légèrement supérieure aux données du registre national allemand (16,9%) (5). L'utilisation de bains pauvres en calcium était largement supérieure dans notre série que dans le registre national allemand (48% contre 1,5%) (5). Bien

que la dialyse péritonéale soit un facteur de risque de calciphylaxie supérieure à l'hémodialyse selon certains auteurs (4,201), son incidence n'a jamais été étudiée chez cette population. Le relais de la dialyse péritonéale par l'hémodialyse est rarement réalisé, ce qui était également le cas dans notre série. Ce relais ne semble pas systématique et il n'est recommandé que si la dialyse péritonéale ne permet plus un contrôle optimal de la fonction rénale, de l'ionogramme et du bilan phosphocalcique (99).

Aucun de nos patients n'a eu de transplantation suite à la découverte de la calciphylaxie. La résolution d'une calciphylaxie après une transplantation rénale n'a été observée que chez 4 patients dans la littérature (116,117). Aucun cas de calciphylaxie traité par une transplantation hépato-rénale ou hépatique n'a par contre été rapporté (152). Il n'est pas clairement notifié que la calciphylaxie constitue une contre-indication à la transplantation rénale ou hépatique (202,203) mais cette opération et ses suites post-opératoires semblent difficiles à envisager chez ces patients souvent altérés avec un risque de surinfection cutanée très élevé, qui sera majoré par l'immunosuppression. Il est nécessaire de collecter plus de données afin de trancher sur l'indication ou la contre-indication de la transplantation chez ces patients.

#### 6) Thiosulfate de sodium

Le recours au thiosulfate de sodium a été plus fréquent dans notre série (73%) que dans celles déjà publiées où seulement entre un cinquième et un tiers des patients ont eu ce traitement (3,5). Ceci peut s'expliquer car dans ces séries une partie des patients a été recrutée au début des années 2000 avant que le thiosulfate de sodium ne soit employé dans la calciphylaxie puis que son usage se démocratise (3,5). Plusieurs séries de calciphylaxie traités par thiosulfate de sodium en intraveineux ont été publiées (115,126,127,204–207).

Les doses à administrer ne sont pas standardisées. La dose la plus fréquemment administrée est 25g en intraveineux trois fois par semaine mais cela peut varier en fonction du poids, de l'âge, de la sévérité de la maladie, des modalités de dialyse et de la tolérance du traitement (126,127,205). En effet il faudrait adapter les doses à la fréquence et à la durée de la dialyse afin d'obtenir la dose la plus efficace avec le moins de toxicité (128). Ainsi dans la série de Zitt et al, 81% des patients ont reçu 25g trois fois par semaine, 15% 10g trois fois par semaine et 4% 25g une fois par jour. La durée médiane d'administration dans notre série était de 2 mois ce qui correspond à ce que l'on retrouve dans les principales séries allant de 1,5 à 3 mois (126,127,205).

Le thiosulfate de sodium permettrait d'obtenir une antalgie rapidement après son initiation (205,206). Il permettrait d'obtenir une amélioration partielle à totale dans 70 à 75% des cas d'après les principales séries, avec entre 25 et 50% de cicatrisation complète (126,127,204,205). Ainsi il n'est pas étonnant d'observer une cicatrisation chez 44% de nos patients traités par thiosulfate de sodium. Par contre, une amélioration partielle n'est survenue que chez 12% de nos patients contre 25 à 50% dans la littérature (126,127,204,205). Il s'agissait à chaque fois d'études rétrospectives portant sur des faibles effectifs avec de nombreux biais, sauf pour celle de Nigwekar et al qui était prospective et comportait 53 patients (126). Un des principaux biais de ces séries est que ce traitement n'est jamais employé seul, il fait toujours parti d'une prise en charge multimodale avec des soins locaux, éventuellement une chirurgie, l'arrêt des AVK, la dialyse, les calcinomimétiques voire la parathyroïdectomie, que nous avons précédemment évoqués. Dans certaines séries, la grande majorité des patients avait des lésions uniquement distales ce qui pourrait expliquer l'évolution plus fréquemment favorable (206,207). Une étude contrôlée randomisée aurait plus de poids mais semble peu réalisable du fait de la rareté de cette maladie, de la prise en charge multimodale et de problèmes éthiques de ne pas proposer un

traitement qui semble efficace à un des groupes de patients. D'autres études prospectives avec de plus grands effectifs pourrait donc nous aider à en savoir plus sur l'efficacité de ce traitement. Les deux effets secondaires les plus fréquemment rapportés sont l'intolérance digestive (nausées et vomissements, environ 25% des patients) et l'acidose métabolique (entre 14 et 87,5% des patients) (126,127,205). Ils seraient facilement gérables avec un traitement symptomatique et le traitement n'a dû être arrêté à cause de nausées intolérables uniquement chez un patient sur les 53 dans l'étude de Nigwekar et al (126). Les autres effets secondaires, survenant plus rarement, sont l'hypocalcémie, l'allongement de l'intervalle QT, les céphalées et la surcharge hydrosodée. Ces effets secondaires pourraient être évités en réalisant l'injection de thiosulfate de sodium pendant la dernière heure de dialyse (127), en augmentant progressivement les doses par une titration et en adaptant les doses (206).

Le thiosulfate de sodium a été administré par voie intra-péritonéale chez 4 de nos patients, ce qui est plus rarement rapporté dans la littérature (208). Cela ne s'est jamais compliqué de péritonite chimique dans notre série (130,131).

L'application de thiosulfate de sodium par voie topique a été effectuée à plusieurs reprises dans des calcinose cutanées de causes diverses (209–211) mais jamais dans la calciphylaxie comme nous l'avons fait chez 2 de nos patients. Nous n'avons par contre jamais réalisé d'injection intra-lésionnelle de thiosulfate de sodium (129).

Malgré une apparente efficacité, la mortalité reste élevée estimée entre 42% et 71% (126,127,204,205). Effectivement dans notre étude parmi les 24 patients traités par thiosulfate de sodium pour lesquels nous disposons de données évolutives, les deux tiers sont décédés malgré l'emploi de ce traitement, avec un délai médian de décès de 3,5 mois, similaire à celui observé dans la série de Zitt et al (127). En excluant les patients qui sont décédés suite au refus

de la dialyse, 70% des patients traités par thiosulfate de sodium sont décédés au cours du suivi mais le délai médian de survenue du décès était légèrement allongé à 4,5 mois.

7) Gestion des autres facteurs de risque de calciphylaxie et autres traitements

*a) Diminution des injections sous-cutanées*

Les injections sous-cutanées, pouvant déclencher des lésions cutanées, doivent être réduites. Il n'est cependant pas possible de les éliminer. En effet de nombreux patients ont un diabète insulino-dépendant ou nécessitent un traitement anticoagulant. Les AVK pouvant participer à la pathogenèse de la calciphylaxie et les AOD étant souvent contre-indiqués chez ces insuffisants rénaux, il ne reste que les héparines. Ces dernières peuvent être utilisées par voie intraveineuse continue mais uniquement sur une période donnée car cela nécessite une hospitalisation et cela limite la mobilité.

*b) Renutrition*

Il est important de lutter contre la dénutrition par voie orale le plus souvent, plus rarement entérale ou parentérale. Un régime hyperprotéique aidera à la cicatrisation.

*c) Antibiothérapie*

Il y a peu de données dans la littérature concernant la prescription d'antibiotiques pour une surinfection cutanée comme il s'agit d'une complication et non d'un traitement spécifique. Cependant cette situation doit être fréquente puisque la surinfection des lésions cutanées constitue la principale cause de décès chez ces patients (14). Ainsi 57% de nos patients ont été

traités par antibiotiques, ce qui est largement supérieur aux chiffres du registre national allemand (16,1%) (5). Les investigateurs n'ont peut-être que rapporté les traitements spécifiques de la calciphylaxie dans cette étude et pas les traitements des complications infectieuses des lésions cutanées.

#### *d) Autres*

Une supplémentation en vitamine K, un activateur tissulaire du plasminogène (alteplase) et des biphosphonates n'ont jamais été employés dans notre série alors que dans le registre national allemand, une supplémentation en vitamine K a été effectuée chez 17,7% des cas de calciphylaxie dialysés et un biphosphonate a été employé chez 2,3% de ces patients (5). Dans la série de McCarthy et al, 28,7% des patients ont été traités par alteplase (3). Le rapport bénéfice/risque des biphosphonates et de l'alteplase semble mauvais avec, respectivement, un risque de dégradation de la fonction rénale (137) et un risque hémorragique (142) non négligeables, sans preuve quant à leur efficacité (14,142). Pour ces raisons, ils n'ont pas été employés chez nos patients.

## H) Evolution

### 1) Ensemble des cas

Parmi les 30 patients pour lesquels nous avons des données évolutives, 73% étaient décédés à la fin de l'étude, ce qui est proche des données de la série de McCarthy et al (74%) (3) et de Weenig et al (81%) (14). En excluant les patients étant décédés suite au refus de la dialyse, deux tiers de nos patients sont décédés au cours du suivi, ce qui est inférieur aux données de la

littérature (3,14). Ceci est à nuancer par le fait que la moitié des 6 cas de calciphylaxie urémique toujours vivants à la fin de l'étude était suivi depuis moins de 6 mois. Le délai médian de survenue des décès, après le diagnostic, de notre série (2 mois) était inférieur à ceux de la série de McCarthy et al (4,1 mois) (3) et de celle de Nigwekar et al (5 mois) (2). En excluant les patients ayant refusé la dialyse, le délai médian de survenue des décès est de 3,5 mois dans notre série, ce qui se rapproche davantage des données de la littérature (2,3). Pour l'ensemble de la population, la médiane de survie de notre série (5 mois) était inférieure à celle de l'étude de McCarthy et al (10,8 mois) (3), alors qu'en excluant les patients ayant refusé la dialyse, notre survie médiane (16 mois) était supérieure à celle de McCarthy et al. Dans la littérature, le taux de mortalité à un an est actuellement estimé entre 45% et 52% (2,3). La survie semble avoir augmenté en 10 ans. Ainsi la survie médiane est passée de 2,6 mois dans l'étude de Weenig et al (14) à 10,8 mois dans celle de McCarthy et al (3). De même la survie à 6 mois a augmenté de 46% à 57% et la survie à 12 mois de 33 à 48% (3,14). Ceci probablement du fait que le diagnostic de calciphylaxie se fait plus précocément suite à une sensibilisation des médecins et que l'on dispose actuellement d'un plus grand arsenal thérapeutique, notamment du thiosulfate de sodium qui n'avait jamais été utilisé dans la calciphylaxie avant 2004.

Chez un peu moins de la moitié de nos patients décédés, la cause du décès était en lien direct avec la calciphylaxie soit suite à une surinfection des lésions cutanées (25%), soit suite au refus de débiter ou de poursuivre la dialyse à cause de douleurs trop intenses (16,7%). De même dans la série de Weenig et al, près de 50% des décès sont liés directement à la calciphylaxie (14). Les autres causes de décès sont liées, comme dans notre série, aux comorbidités cardiovasculaires, rénales ou hépatiques (14). Etant donné la forte morbi-mortalité, il est conseillé de discuter assez tôt du pronostic avec le patient et sa famille et de recueillir leurs souhaits quant à la prise en charge future. Comme nous l'avons constaté, il n'est pas rare que

certaines décident un arrêt de la dialyse et des thérapeutiques invasives du fait d'atroces douleurs et d'un pronostic sombre.

La localisation distale des lésions cutanées serait de meilleur pronostic selon certaines séries (127), ce qui n'a pas été confirmé par d'autres (14), dont la nôtre. En effet 82% de nos patients avec une atteinte distale, pour lesquels nous disposons de données évolutives, sont décédés contre 65% de nos patients avec une atteinte proximale ou mixte. Cependant aucun des patients avec des lésions distales isolées n'est décédé suite à une surinfection des lésions cutanées. Les patients avec une forme distale isolée étaient majoritairement des hommes légèrement plus âgés que ceux avec des lésions proximales, le taux de mortalité pouvait donc probablement être expliqué du fait de nombreuses comorbidités associées.

## 2) Cas traités par parathyroïdectomie

Suite au trop faible effectif de patients ayant été traité par parathyroïdectomie et à l'absence de données évolutives concernant la plupart d'entre eux, nous ne pouvions conclure sur l'efficacité de cette intervention. Comme nous l'avons déjà évoqué précédemment, les données sont contradictoires. Ainsi dans la série de McCarthy et al, les patients insuffisants rénaux terminaux souffrant de calciphylaxie qui ont eu une parathyroïdectomie (n=10) avaient une survie significativement augmentée, par rapport à ceux qui n'ont pas été opérés, à 6 mois après le diagnostic (HR= 0,12 ;  $p=0,04$ ) et à 5 ans (HR=0,37 ;  $p=0,02$ ) (3). La moitié des patients ayant eu une parathyroïdectomie avaient été opérés avant le diagnostic de calciphylaxie. A l'inverse Weenig et al n'ont pas montré d'amélioration significative de la survie chez les patients ayant eu une parathyroïdectomie (14).

### 3) Cas traités par détersion chirurgicale

La survie des patients qui ont eu une détersion chirurgicale de leurs lésions cutanées serait meilleure que ceux qui ne l'ont pas été (3,14). Ceci a été démontré dans la série de Weenig et al, où le taux de survie à 1 an était de 61,6% chez ceux qui ont été opérés contre 27,4% pour ceux qui ne l'ont pas été ( $p=0,008$ ) (14). Dans l'étude de McCarthy et al, les patients insuffisants rénaux terminaux avec une calciphylaxie qui n'ont pas été opérés avaient un risque de décès majoré ( $HR=1,91$  ;  $p=0,04$ ) (3). Dans notre série également, la chirurgie semblait bénéfique puisque 44,4% des patients opérés sont décédés contre 80% des patients non opérés ( $p=0,08$ ). Cela est à modérer par le fait que nos effectifs étaient faibles et que 2 de nos 9 patients opérés vivants n'étaient suivis que depuis 3 mois. De plus que ce soit dans la littérature ou dans notre série, les patients qui sont sélectionnés pour être opérés ont probablement une maladie moins étendue et un état général mieux conservé permettant d'espérer un bénéfice de cette chirurgie supérieure aux risques.

### 4) Cas traités par thiosulfate de sodium

Le thiosulfate de sodium, bien que permettant d'obtenir une amélioration des lésions cutanées dans environ 2 à 3 cas sur 4, la mortalité reste élevée comme nous l'avons précédemment fait remarquer (126,127,204,205). Une amélioration significative de la survie des patients traités par thiosulfate de sodium n'a pour le moment pas été démontrée (3). En effet, 66,7% de nos patients traités par thiosulfate de sodium sont décédés contre 80% de ceux qui ne l'ont pas été ( $p=0,68$ ), la médiane de survie était allongée sous thiosulfate de sodium mais de manière non significative (16 mois contre 2 mois,  $p=0,26$ ), peut-être cependant du fait d'effectifs faibles. Il

semble tout de même indiqué de proposer ce traitement dès que possible (3), d'autant plus que les effets secondaires sont modérés et contrôlables (126,127,205)

### III) Comparaison des cas avec une atteinte distale isolée à ceux avec une atteinte proximale ou mixte et aux données de la littérature concernant l'angiodermite nécrotique

#### A) Comparaison des cas avec une atteinte distale isolée à ceux avec une atteinte proximale ou mixte

De légères différences ont été constatées entre les patients avec des lésions distales exclusives de calciphylaxie et ceux avec des lésions proximales dans notre série.

Les patients avec des lésions distales étaient majoritairement des hommes, légèrement plus âgés, ce qui diffère des données de la littérature (3,5,14). Ils étaient majoritairement en surpoids, diabétiques, atteints d'une hyperparathyroïdie secondaire, anticoagulés par AVK mais légèrement moins que ceux avec des lésions proximales. Ils étaient à l'inverse plus sujets à l'hypertension artérielle, à l'insuffisance rénale sévère à terminale et à l'hyperphosphorémie. Le fait que l'IMC moyen des patients ayant des lésions cutanées proximales, éventuellement associées à des lésions distales, soit plus élevé ( $33,2\text{kg/m}^2$ ) que celui des patients ayant uniquement des lésions cutanées distales ( $28,7\text{kg/m}^2$ ), est en faveur de l'hypothèse selon laquelle l'obésité favorise le développement de lésions cutanées proximales notamment en exerçant une pression sur les septums et sur les artéριοles qui s'y trouvent (59).

Les manifestations cliniques étaient identiques hormis les indurations hypodermiques qui étaient observées plus fréquemment chez les patients avec des lésions proximales, ce qui pourrait expliquer qu'à l'histologie un aspect de panniculite ne soit quasiment pas observé chez ceux avec des lésions distales isolées. Les autres aspects histologiques étaient visualisés dans les 2 groupes.

La radiographie des parties molles semble plus rentable en cas de forme distale.

Une thrombophilie pouvait être associée à ces cas de calciphylaxie distale.

La prise en charge des patients était globalement la même pour les patients avec des lésions distales et proximales, même si le thiosulfate de sodium a été un peu moins prescrit chez les patients avec des lésions distales isolées. Le pronostic n'était pas meilleur en cas d'atteinte distale isolée, en concordance avec les données de la série de Weenig et al (14) et contrairement aux affirmations de Hafner (181). Cependant aucun des patients avec une forme distale isolée n'est décédé de surinfection des lésions de calciphylaxie, les causes des décès étant donc liés à leurs comorbidités.

Au total, dans notre série, les cas de calciphylaxie avec lésions distales isolées et ceux avec lésions proximales formaient un ensemble assez homogène et il n'y avait pas de grande différence entre ces deux groupes permettant de les distinguer.

## B) Comparaison des cas avec une atteinte distale isolée aux données de la littérature concernant l'angiodermite nécrotique

### 1) Concept d' « artériolosclérose sous cutanée ischémique »

Nous avons comparé les cas de calciphylaxie avec des lésions distales aux données de la littérature concernant l'angiodermite nécrotique car les manifestations cliniques et histologiques peuvent être voisines et prêter à confusion. Il peut donc s'agir du principal diagnostic différentiel. De plus selon certains auteurs, il s'agirait même de la même entité (181), ce qui peut sembler excessif.

Ainsi pour Hafner, la calciphylaxie et l'angiodermite nécrotique appelé aussi ulcère de Martorell font partie du même spectre d'« artériolosclérose sous cutanée ischémique » (181). Il

inclut dans ce concept 4 entités : la calciphylaxie (urémique) distale, la calciphylaxie (urémique) proximale, l'angiodermite nécrotique (ou ulcère de Martorell) et la calciphylaxie sans insuffisance rénale et sans hyperparathyroïdie appelée eutrophication. Ces maladies auraient la même physiopathologie, les mêmes manifestations anatomo-cliniques, les mêmes facteurs de risque (diabète, hypertension artérielle, hyperparathyroïdie secondaire et AVK) et le même traitement.

Pour Hafner, l'angiodermite nécrotique serait la forme distale de la calciphylaxie non urémique proximale. Le faible effectif de cas de calciphylaxie non urémique distale isolée dans notre série (n =2) ne permettait pas de comparaison aux autres cas de calciphylaxie, ce qui aurait pu éventuellement apporter des arguments permettant de soutenir l'hypothèse de Hafner.

2) Données épidémiologiques, facteurs de risque, comorbidités et facteur déclenchant

En comparant nos cas avec atteinte distale isolée à l'angiodermite nécrotique, la prédominance féminine n'était pas retrouvée (82,83,212,213), mais les proportions de patients diabétiques et hypertendus étaient les mêmes (82,212). L'obésité, l'hyperparathyroïdie secondaire et l'insuffisance rénale sévère à terminale ne sont par contre pas associées aux cas d'angiodermite nécrotique dans la littérature (82).

L'association des AVK à la calciphylaxie a été longuement détaillé dans la littérature et dans les parties ci-dessus. Ces dernières années, l'association des AVK à l'angiodermite nécrotique est également discutée (82,181,213,214). Dans l'étude de Nicol et al, 57% des cas d'angiodermite nécrotique étaient anticoagulés par AVK (213). Il y avait une association à la limite de la significativité des AVK avec l'étendue des lésions cutanées ( $\rho=0,05$ ) (213). Ils n'ont cependant pas réussi à démontrer une évolution plus favorable suite à l'arrêt des AVK.

L'hypothèse physiopathologique concernant l'implication des AVK dans l'angiodermite nécrotique est en partie celle qui sous-tend l'association AVK-calciphylaxie. En effet les AVK en inhibant la synthèse locale endothéliale de facteur anticoagulants, la protéine C et S, entrainerait un état d'hypercoagulabilité paradoxale (213,214). L'instabilité de l'INR favoriserait le déséquilibre entre inhibition des facteurs anti et pro-coagulants par les AVK (213,214). Cette hypercoagulabilité ajoutée à un flux vasculaire ralenti du fait d'une augmentation des résistances vasculaires et à des hypodébits aigus contemporains d'épisodes hypotensifs, entrainerait une obstruction vasculaire et des lésions cutanées (213–215).

Une hypercoagulabilité semble être souvent associée à une calciphylaxie et être impliquée dans sa pathogenèse (17). La même hypothèse a été formulée pour l'angiodermite nécrotique (213,214). En effet une thrombophilie a été observée chez certains patients de la série de Nicol et al (213).

Un facteur déclenchant, qui est rapporté dans l'angiodermite nécrotique jusque dans 50% des cas dans la littérature (83), manquait dans la grande majorité de nos observations.

### 3) Manifestations cliniques

Les manifestations cliniques de nos cas de calciphylaxie distale isolée étaient superposables à celles de l'angiodermite nécrotique hormis les indurations hypodermiques qui ne sont pas rapportées dans l'ulcère de Martorell (82,83). La bilatéralité des lésions cutanées observée chez deux tiers de nos patients avec une forme distale isolée est fréquemment observée dans l'angiodermite nécrotique (82). Les lésions cutanées dans la calciphylaxie distale semblent se distribuer à part égale sur la face antérieure et postérieure des jambes d'après nos observations, contrairement aux lésions cutanées de l'angiodermite nécrotique qui se localisent préférentiellement sur la face antéro-externe des jambes et en regard du tendon d'Achille (83).

#### 4) Aspects histologiques

La calcification de la média des vaisseaux dermo-hypodermiques est fréquemment observée dans l'angiodermite nécrotique également (83), jusque dans 70% des cas (82), mais l'hypertrophie de la média et la fibrose hyaline sous-endothéliale des artérioles hypodermiques, aspects histologiques les plus évocateurs d'angiodermite nécrotique (82,83,216,217), ne semblent pas observées dans la calciphylaxie d'après les grandes études concernant l'histologie de la calciphylaxie (15,72–74) et notre série.

#### 5) Traitement

Le traitement de l'angiodermite nécrotique est axé sur les soins locaux : détersion chirurgicale, greffe cutanée et traitement par pression négative (82,83,218). Dans la calciphylaxie, le risque de pathergie et de surinfection cutanée constitue un frein théorique à la chirurgie et le traitement repose davantage sur l'arrêt des AVK, la dialyse, la lutte contre l'hyperparathyroïdie secondaire et le thiosulfate de sodium.

L'arrêt du traitement anticoagulant par AVK est fortement recommandé dans la calciphylaxie même si aucune étude n'a étudié le bénéfice que cela avait sur la survie. Bezier et al ont constaté une amélioration d'ulcères nécrotiques ressemblant à une angiodermite nécrotique suite à l'arrêt des AVK (214). Suite à ces observations, Nicol et al ont essayé de montrer que l'arrêt des AVK favorisait la cicatrisation des lésions d'angiodermite nécrotique, sans succès (213).

## 6) Pronostic

Le pronostic de la calciphylaxie même distale est bien plus sombre que celui de l'angiodermite nécrotique, où la survie avoisine les 90% (82). Les surinfections cutanées et leur évolution péjorative semblent moins fréquentes dans l'angiodermite nécrotique, or il s'agit de la principale cause de décès dans la calciphylaxie. De plus, les patients souffrant d'angiodermite nécrotique n'ont pas les comorbidités liées à l'insuffisance rénale chronique. Les complications micro et macrovasculaires liées au diabète doivent être moins avancées chez ces derniers.

Au total, il n'y avait pas de grandes différences entre nos cas de calciphylaxie distale et proximale qui formaient un ensemble assez homogène. La calciphylaxie semble se différencier nettement de l'angiodermite nécrotique, d'abord par les comorbidités associées et ensuite par quelques aspects cliniques, histologiques et, surtout, évolutifs.

## IV) Comparaison des cas de calciphylaxie urémique et non urémique

### A) Données épidémiologiques, facteurs de risque et comorbidités

La prédominance féminine observée dans la littérature (9,10,153) n'était pas retrouvée dans ce petit groupe de calciphylaxie urémique. Logiquement les troubles du métabolisme phosphocalcique liés à l'insuffisance rénale chronique étaient significativement plus fréquents chez les cas de calciphylaxie urémique. Tous nos patients sans insuffisance rénale chronique sévère à terminale avaient plusieurs autres facteurs de risque connus de calciphylaxie décrits dans la littérature (obésité, diabète, AVK, hypoalbuminémie, néoplasie) (9,10,153). Une cirrhose, une perte de poids rapide précédant le diagnostic, une corticothérapie au long cours étaient plus fréquents chez les cas de calciphylaxie non urémique que les autres mais de manière non significative, les effectifs étant très faibles.

### B) Données cliniques, histologiques et radiologiques

Les manifestations cliniques sont les mêmes en cas de calciphylaxie urémique et non urémique. La proportion de forme distale isolée chez nos cas de calciphylaxie non urémique était légèrement inférieure à celle observée dans la littérature (25% contre 39%) (153). Les aspects histologiques visualisés à la biopsie cutanée étaient les mêmes en cas d'insuffisance rénale chronique sévère à terminale ou non, en adéquation avec les données de la littérature (15). Un aspect de panniculite, des dépôts calciques tissulaires dermo-hypodermiques et des thromboses étaient moins observés dans les cas non urémiques que les autres, de manière non significative. La rentabilité des examens d'imagerie semble identique dans les cas de calciphylaxie urémique et non dans notre série, peu de données sont disponibles à ce sujet dans la littérature.

### C) Traitements

Le recours à l'hémodialyse, son intensification, l'emploi de dialysat pauvres en calcium et les techniques de contrôle du métabolisme phospho-calcique (calcinomimétique, parathyroïdectomie, chélateurs du phosphore) concernaient de manière logique davantage les cas de calciphylaxie urémique. Le thiosulfate de sodium, la chirurgie et l'arrêt des AVK constituaient les traitements principaux lors d'une calciphylaxie urémique, en accord avec les données de la littérature (153). Dans l'étude de Bajaj et al, aucun des traitements n'était associé à une amélioration des lésions cutanées ou de la survie (153).

### D) Evolution

Dans notre série, 77,8% des cas de calciphylaxie urémique sont décédés contre 42,9% des cas de calciphylaxie non urémique, sans différence statistiquement significative ( $p=0,16$ ). En excluant les patients ayant refusé la dialyse, cette différence de mortalité entre calciphylaxie urémique et non urémique n'était toujours pas significative (73,9% contre 42,9%,  $p=0,18$ ). Cependant alors que la moitié des cas de calciphylaxie urémique étaient décédés dans les 5 mois, plus de la moitié des cas de calciphylaxie non urémique étaient vivants à la fin de l'étude avec une durée médiane de suivi de 52,5 mois. La différence entre la survie médiane des cas de calciphylaxie urémique et non urémique n'était pas statistiquement significative ( $p=0,15$ ), probablement du fait d'effectifs trop faibles. Dans la littérature également, cette impression, que la mortalité est plus importante chez les insuffisants rénaux terminaux, a du mal à être mise en évidence de manière significative. Ainsi dans l'étude de McCarthy et al, le taux de survie à

5 ans était de 46%, 18,9% et 18,3% pour les patients avec une clairance de la créatinine supérieure à 60mL/min, les patients avec une insuffisance rénale modérée à sévère et les patients avec une insuffisance rénale terminale respectivement, sans que le seuil de la significativité ne soit atteint ( $p=0,06$ ) (3). Bajaj et al ont récemment publié une série de 9 cas de calciphylaxie urémique couplée à une revue de la littérature. La survie médiane de leur population (24 mois) était meilleure que celle de la série de McCarthy et al (10,8 mois), où il n'y avait une grande majorité de cas de calciphylaxie urémique, mais la survie médiane obtenue à partir de leur revue de la littérature (4,2 mois) était inférieure (153). La survie des patients insuffisants rénaux chroniques terminaux atteints de calciphylaxie semble augmenter ces dernières années passant d'une survie à 12 mois de 27% à 42% (3,14). Cette survie reste largement inférieure à celle des hémodialysés non atteints de calciphylaxie, qui était de 88% dans l'étude de Weenig et al (14).

## V) Comparaison des cas selon le centre de recrutement

### A) Données épidémiologiques, facteurs de risque et comorbidités

Les patients suivis pour une calciphylaxie à Colmar étaient plus âgés que ceux suivis à Strasbourg. Parmi les facteurs de risque de calciphylaxie, les patients suivis à Colmar étaient plus fréquemment diabétiques et anticoagulés par AVK qu'à Strasbourg sans qu'une différence statistiquement significative n'ait pu être mise en évidence. A l'inverse les patients strasbourgeois étaient plus fréquemment obèses que les colmariens, là aussi de manière non significative.

### B) Données cliniques, histologiques et radiologiques

Les manifestations cutanées de la calciphylaxie étaient semblables pour les patients suivis dans ces deux villes. Le recours à la biopsie cutanée était plus fréquent à Colmar où tous les patients ont été biopsiés, alors qu'à Strasbourg un peu plus d'un patient sur 3 n'a pas été biopsié. La faible spécificité des signes histologiques attendus dans la calciphylaxie (74), le risque d'extension et de surinfection des lésions cutanées suite à la biopsie et l'absence d'incidence sur la stratégie thérapeutique ont pu expliquer l'absence de recours à la biopsie. Les aspects histologiques permettant d'évoquer le diagnostic étaient globalement les mêmes. Une scintigraphie osseuse à visée diagnostique était davantage pratiquée à Colmar.

### C) Traitements

La stratégie thérapeutique différait légèrement entre ces deux centres sans que des différences statistiquement significatives n'aient pu être mise en évidence. L'oxygénothérapie hyperbare n'était pas réalisable à Colmar car l'hôpital n'en est pas équipé. Le thiosulfate de sodium par voie intrapéritonéale n'était utilisé qu'à Colmar, où les patients traités par dialyse péritonéale étaient plus nombreux.

### D) Evolution

Les taux de décès étaient voisins dans les deux centres, tout comme le délai médian de survenue du décès, après diagnostic, et la survie médiane. Ceci est cohérent avec le fait qu'il n'y avait pas de grande différence concernant les comorbidités, la présentation clinique et les traitements entrepris entre les deux centres.

## **CINQUIEME PARTIE : PROPOSITIONS DIAGNOSTIQUES ET THERAPEUTIQUES**

L'étude de cas alsaciens, confrontée aux données de la littérature, nous conduit à effectuer les propositions diagnostiques et thérapeutiques sous-jacentes.

### **I) Propositions diagnostiques**

#### **A) Comorbidités et facteurs de risque**

De nombreuses comorbidités sont considérées comme des facteurs de risque de calciphylaxie : l'obésité, l'hypoalbuminémie, les néoplasies ou hémopathies, les maladies auto-immunes, l'hyperparathyroïdie primaire ou secondaire, l'hyperphosphorémie, l'hypercalcémie, la corticothérapie au long cours, la perte de poids rapide, les thrombophilies...

L'insuffisance rénale chronique sévère à terminale est le facteur de risque prépondérant qui doit renforcer la suspicion diagnostique. Le diabète et, plus rarement, la cirrhose, étaient également souvent présents. Les AVK sont également très souvent utilisés préalablement à la survenue de la calciphylaxie

#### **B) Critères cliniques**

Les manifestations cutanées suivantes sont observées lors d'une calciphylaxie :

- une nécrose cutanée à l'origine d'ulcères
- un livédo précédant ou bordant ces ulcères, le plus souvent ramifié
- des lésions purpuriques en bordure d'ulcères

- des indurations hypodermiques

Ces lésions cutanées sont particulièrement douloureuses et elles siègent sur les membres, les extrémités et les zones riches en graisse telles que l'abdomen et la poitrine.

### C) Critères histologiques

Les aspects histologiques les plus fréquents dans la calciphylaxie sont :

- les dépôts calciques dans la paroi des vaisseaux de petit et moyen calibre dermo-hypodermiques
- les thromboses dermo-hypodermiques
- les dépôts calciques extra-vasculaires dermo-hypodermiques de petite taille (<500µm)

Les autres aspects histologiques sont moins fréquents et moins spécifiques. La coloration de von Kossa permet de mieux visualiser les calcifications, notamment dans l'hypoderme en dehors des vaisseaux, mais n'a pas été une aide diagnostique déterminante.

### D) Critères radiologiques

Des opacités linéaires ramifiées de petite taille des tissus sous-cutanés évoquant des calcifications vasculaires peuvent faire évoquer une calciphylaxie sans être sensible et spécifique. Une hyperfixation diffuse des tissus sous-cutanés prédominant au niveau des lésions cutanées peut être observée à la scintigraphie osseuse au Technetium 99 marqué. La scintigraphie a pu être une aide diagnostique dans certains cas où les autres critères faisaient défaut, notamment histologiques ; cependant, cet examen est également fréquemment négatif ou peu contributif.

## E) Stratégie diagnostique

Une fois que le diagnostic de calciphylaxie est évoqué devant des manifestations cutanées compatibles, il faudra s'efforcer de rechercher des arguments en faveur de ce diagnostic et d'éliminer les diagnostics différentiels nombreux via l'interrogatoire, l'examen clinique, la biopsie cutanée et les explorations radio-biologiques.

Une biopsie cutanée n'est pas toujours indispensable en cas de forte probabilité clinique et radio-biologique et de risque d'extension des lésions cutanées ou de surinfection supérieur aux bénéfices attendus de cette biopsie, risque cependant peu documenté dans notre série car cela n'a concerné que 3 patients sur 30. En définitive, nous recommandons la pratique de cet examen, en sachant là encore qu'il n'est pas toujours déterminant ou contributif.

Les explorations biologiques suivantes (Tableau 23) sont recommandées chez tous les patients afin d'étayer ce diagnostic de calciphylaxie et d'éliminer un diagnostic différentiel.

Parmi celles-ci, la recherche de troubles de l'hémostase est fortement recommandée. Chez les patients sous AVK, le dosage de la protéine C immédiate (un taux normal éliminant le diagnostic de nécrose aux AVK) et si possible à distance de l'arrêt des AVK nous semblent intéressants afin d'éliminer une nécrose, notamment tardive, aux AVK.

La radiographie standard semble difficile d'interprétation, peu sensible et peu spécifique. Elle a donc une place limitée dans la stratégie diagnostique. La scintigraphie osseuse est plus spécifique et plus sensible, elle peut donc permettre d'apporter des arguments supplémentaires en faveur du diagnostic surtout en l'absence de biopsie cutanée. Une échographie doppler artérielle est utile afin d'éliminer une artériopathie oblitérante des membres inférieurs, diagnostic différentiel ou associé du fait des comorbidités.

Tableau 23. Explorations biologiques à réaliser à chaque suspicion de calciphylaxie

Urée, Créatinine, Débit de filtration glomérulaire, protéinurie
Albuminémie
Calcémie, Phosphorémie, PTH, vitamine D
Glycémie à jeun
Bilirubine, Transaminases, Phosphatases alcalines
Numération formule sanguine, Protéine C Réactive
Electrophorèse des protéines plasmatiques avec immunofixation
Prothrombine, Temps de Céphaline Activé, International Normalized Ratio
Protéine C et S, Antithrombine III, Anticoagulant circulant de type lupique, Anticorps antiphospholipides, Anticorps anti Béta 2 Glycoprotéine 1, Anticorps anti prothrombinase
Cryoglobulinémie
Anticorps antinucléaires, Anticorps anti antigène nucléaires solubles (anti ENA), Anticorps anti neutrophile cytoplasmique (ANCA), Facteur rhumatoïde

## F) Critères diagnostiques

Des critères diagnostiques ont été proposés dans un seul article à notre connaissance (Tableau 24) (3).

Tableau 24. Critères diagnostiques de la calciphylaxie selon McCarthy et al (3)

TABLE 1. Criteria for Diagnosis of Calciphylaxis <sup>a</sup>						
Skin biopsy criteria <sup>b</sup>	Clinical criteria <sup>c</sup>					
	2 Major	1 Major	3 Minor	2 Minor	1 Minor	None
1 Major	Definite	Definite	Definite	Definite	Definite	Probable
2 Minor	Definite	Definite	Definite	Probable	Possible	Possible
1 Minor	Definite	Probable	Probable	Possible	Possible	No
ND or none	Definite	Probable	Probable	Possible	No	No

<sup>a</sup>ND = not done.  
<sup>b</sup>Skin biopsy criteria: Major = Medial calcification and intimal fibroplasia of pannicular arterioles with cutaneous necrosis; Minor = Extravascular calcium deposition OR thrombosis of pannicular or dermal arterioles.  
<sup>c</sup>Clinical criteria: Major = Necrotic cutaneous ulcers over indurated plaque OR Indurated plaque without ulcer in adipose-rich tissue including abdominal pannus, breasts, buttocks, and thighs; Minor = Livedo racemosa OR Hemorrhagic plaques OR Hemorrhagic bullae.

Nous avons lors de la définition de notre méthodologie proposés d'autres critères diagnostiques de première intention inspirés de ces derniers et des données de la littérature, sous forme d'un « score » : il est en effet à noter que, pris isolément, aucun critère, même histologique ou radiologique, n'est formel.

- Critères cliniques :
  - Induration(s) hypodermique(s) hyperalgique(s)
  - Ulcère(s) nécrotique(s)
  - Livédo
  - Localisation sur les zones adipeuses (abdomen, poitrine, pubis) ou sur les membres
- Critères histologiques :
  - Dépôts calciques pariétaux des vaisseaux de petit et moyen calibre dermo-hypodermiques
  - Dépôts calciques extravasculaires dermo-hypodermiques
  - Thrombose des vaisseaux de petit et moyen calibre dermo-hypodermique

Le diagnostic de calciphylaxie pouvait être considéré comme « certain » en cas d'au moins 2 critères cliniques et 2 critères histologiques, comme « probable » en cas d'au moins 3 critères cliniques ou d'au moins 2 critères cliniques et d'un 1 critère histologique.

Le critère clinique concernant la localisation était obligatoire.

La présence d'une insuffisance rénale chronique sévère à terminale était un critère supplémentaire faisant passer le diagnostic de « probable » à « certain ».

Si l'on s'intéresse maintenant aux profils de positivité des différents items retenus en première analyse, on peut effectuer certaines remarques (Tableau 7). Ainsi les critères cliniques « livédo » et « ulcères nécrotiques » sont pratiquement toujours associés ; il est de plus probable que certains cas de livédos ulcérés n'aient pas été précisés comme tels, et que certains ulcères

nécrotiques aient été également bordés ou précédés par des lésions livédoïdes sans que cela n'ait été mentionné dans les observations ; en définitive, nous proposons de mixer ces deux critères en un seul « ulcère nécrotique à bordures livédoïdes » ou « livédo ulcéré avec nécrose ». L'autre critère clinique (« induration profonde – atteinte hypodermique »), même si plus inconstant, nous semble intéressant car accréditant l'atteinte profonde qui est un élément de diagnostic différentiel important par exemple avec l'angiodermite nécrotique.

L'histologie peut également amener à certaines remarques. La distinction « calcifications vasculaires » et « calcifications extravasculaires » ne nous semble pas pertinente, les secondes étant moins fréquentes et, lorsque présentes, presque constamment associées aux calcifications vasculaires ; nous proposons de mixer ces deux critères, en précisant toutefois, d'après les données de l'article de Cassius et al (73), leur taille, une grande taille ayant une faible valeur contrairement à une taille  $< 500\mu\text{m}$  (73). Par contre, la précision du siège de ces calcifications (dermiques, ou hypodermiques), que nous n'avons pas étudiée, pourrait donner une information analogue à celle du critère clinique « nodules/hypodermite ».

Au total, devant une atteinte des membres et/ou des zones riches en tissu adipeux, nous proposerions plutôt trois critères « majeurs » (insuffisance rénale chronique sévère à terminale, ulcères nécrotiques à bordures livédoïdes, calcifications dermo-hypodermiques de petite taille à l'histologie), dont la présence simultanée suffit à porter le diagnostic. En l'absence de l'un ou l'autre de ces critères, la présence de deux autres critères « mineurs » est requise (nodules/hypodermite, thrombus à l'histologie). Malgré ses limites, la scintigraphie osseuse pourrait être un appoint dans les cas difficiles.

Bien sûr, l'élimination d'un diagnostic différentiel (surtout chez le sujet normo-urémique) est une nécessité, tout particulièrement l'angiodermite nécrotique et les nécroses aux AVK (ces dernières posant d'ailleurs parfois des problèmes d'ordre nosologique).

En définitive et malgré nos tentatives de rationalisation des critères diagnostiques, nous sommes conscients que ces propositions personnelles de critères et de « score » diagnostiques gagneraient à être validées par des études comparatives entre des cas de calciphylaxie avérés et les principaux diagnostics différentiels (notamment l'angiodermite nécrotique).

## II) Propositions thérapeutiques

Le prise en charge thérapeutique des patients souffrant de calciphylaxie doit être précoce et multimodale en associant différents traitements.

La douleur est au premier plan dans la calciphylaxie. Les antalgiques de palier 1 et 2 sont fréquemment insuffisants, il est alors conseillé d'utiliser des opioïdes tels que l'oxycodone ou le fentanyl plutôt que la morphine ou la codéine. On ne peut cependant pas surseoir à une surveillance attentive à la recherche de signes de surdosage. Il faut lutter contre la dénutrition.

La détersion chirurgicale pourrait améliorer la survie chez des patients sélectionnés, avec des lésions nécrotiques non contrôlées par les autres soins locaux, éventuellement surinfectées et en assez bon état général pour subir une anesthésie et une chirurgie. La thérapie par pression négative et la greffe de peau sont peu employées et elles mériteraient d'être tentées chez plus de patients. L'oxygénothérapie hyperbare est une alternative en cas d'échec des autres soins locaux et de disponibilité de cette technique. En cas de surinfection cutanée, une antibiothérapie est bien sûr indiquée. Les traumatismes locaux doivent être évités.

L'arrêt des AVK semble nécessaire en phase aiguë avec un relais qui se fait le plus souvent par une héparine non fractionnée du fait de l'insuffisance rénale. Lorsque cela est possible, une héparine de bas poids moléculaire ou un anticoagulant oral direct devront être préférés car leur

gestion est plus simple. L'emploi de tinzaparine chez l'insuffisant rénal chronique semble possible dans certains cas mais avec de grandes précautions et en étroite collaboration avec le néphrologue. Eu égard aux grandes difficultés dans le maniement des héparines non fractionnées, avec risques fréquents de sous-dosage et de surdosage, et la contre-indication des HBPM, l'emploi de l'apixaban, AOD autorisé aux Etats-Unis chez les insuffisants rénaux chroniques sévères et terminaux dialysés ou non, gagnerait peut-être à être promu.

Lorsque la calciphylaxie est liée à un mauvais contrôle du métabolisme phosphocalcique et/ou de la fonction rénale, la dialyse peut être débutée ou intensifiée avec des dialysats pauvres en calcium.

Le thiosulfate de sodium, seul traitement spécifique, est à employer dès que possible pour une durée initiale de 3 mois puis sa poursuite sera à réévaluer. La voie intraveineuse est le mode classique d'administration même si une administration intrapéritonéale est possible en restant attentif au risque de péritonite. Le schéma posologique habituel est de 25g 3 fois par semaine, mais en réalité cette dose est à adapter au poids, à l'âge, à la fréquence et à la vitesse des séances de dialyse et à la tolérance.

Malgré cet arsenal thérapeutique, le pronostic des patients souffrant de calciphylaxie reste médiocre du fait d'une surinfection des lésions cutanées mais aussi des comorbidités souvent lourdes, surtout chez le dialysé, avec d'après notre étude une survie seulement très modérément améliorée malgré des tentatives diverses. Comme souvent, la précocité du diagnostic est possiblement un élément important du pronostic. Cependant, notre étude n'a pas permis de dégager de tels éléments de diagnostic précoce. Il est aussi possible que, sur ce terrain, l'apparition de lésions cliniques de calciphylaxie soit le résultat d'une accumulation de dérèglements multiples et graves, dont l'issue ne pourra guère être considérablement plus

favorable qu'en cas de reconnaissance et de prise en charge très précoce, voire si possible en amont, par une attitude préventive vis à vis de l'ensemble des facteurs de risque.

Cependant, ces considérations ne doivent pas dissuader de proposer une approche active de cette maladie, laquelle nous a semblé souvent très utile, ni de tenter de déterminer, par d'autres études, quels sont les facteurs de risque prédictifs de cette maladie, qu'il serait alors éventuellement possible de prévenir. Chez le non dialysé par contre, le pronostic de la maladie semble nettement meilleur.

## CONCLUSIONS

La calciphylaxie est une entité anatomo-clinique rare qui suscite un intérêt grandissant depuis deux décennies. En effet, du fait d'une augmentation de ses principaux facteurs de risques (diabète, obésité, insuffisance rénale chronique et hémodialyse) ou d'une sensibilisation des professionnels de santé, son incidence semble augmenter. Cette affection pose un problème diagnostique car les aspects cliniques et histopathologiques ne sont pas spécifiques. Son traitement est difficile ; on manque de preuves quant à l'efficacité du thiosulfate de sodium, le plus classiquement utilisé. L'indication chirurgicale est débattue et la gestion du traitement anticoagulant n'est pas simple chez ces patients.

L'objectif de notre travail était d'étudier les caractéristiques cliniques, histologiques, biologiques, radiologiques et évolutives d'une série de cas et de comparer ceux avec atteinte distale à ceux avec atteinte proximale. Nous avons recensé tous les cas enregistrés sous le terme « calciphylaxie » à la Clinique Dermatologique des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg et à l'Hôpital Pasteur de Colmar entre janvier 2001 et juillet 2018. Puis nous avons validé, ou non, le diagnostic de calciphylaxie en retenant le diagnostic comme « certain » ou « probable » d'après des critères d'inclusion et d'exclusion les cas « douteux » ont été exclus. Les renseignements ont été recueillis à partir des dossiers médicaux ou en contactant le médecin traitant. Pour les caractéristiques histologiques, nous avons relu les biopsies cutanées disponibles. Au total sur 39 patients recensés, 37 cas ont été inclus.

Il y avait 20 femmes et 17 hommes (sex-ratio de 0,85) d'âge moyen 68,1 ans. Vingt-neuf cas avec insuffisance rénale chronique sévère à terminale étaient qualifiés de calciphylaxie urémique, les 8 autres de calciphylaxie non urémique. Dix-huit patients étaient dialysés depuis

62,2 mois en moyenne. La majorité des patients étaient diabétiques (68%), hypertendus (84%), anticoagulés par AVK (84%) et en surpoids ou obèses (89%). Une hyperparathyroïdie secondaire était observée dans 73% des cas. D'autres facteurs de risque étaient moins fréquents : la cirrhose (n=5), les néoplasies ou les hémopathies (n=4) et les maladies auto-immunes (n=1). Tous les cas non urémiques avaient plusieurs facteurs de risque.

Tous les patients avaient un ou plusieurs ulcères hyperalgiques, la plupart du temps nécrotiques (n=34), souvent bordés ou précédés par un livédo (n=34) parfois purpurique (n=10), et siégeant fréquemment sur des indurations hypodermiques (n=23). L'atteinte cutanée était proximale chez 11 patients, distale chez 12 et mixte chez 14.

Nous disposions de biopsies cutanées chez 30 patients. Une extension des lésions cutanées après la biopsie n'a été observée que dans 3 cas. Les aspects histologiques suivants ont été observés : des dépôts calciques au niveau des vaisseaux des petit et moyen calibre dermo-hypodermiques (n=23), des dépôts calciques sur les cadres adipocytaires (n=11), des dépôts calciques au niveau des glandes sudorales (n=1), des thromboses (n=14), une panniculite septale (n=7), une panniculite lobulaire (n=2), une nécrose épidermique (n=6) et une nécrose adipocytaire (n=9). Dans 3 cas les fibres élastiques étaient altérées comme dans le pseudoxanthome élastique. La coloration Von Kossa montrait des dépôts calciques non visibles en coloration hématoxyline-éosine dans 4 cas mais dans chacun de ces cas des dépôts calciques étaient déjà présents en coloration hématoxyline-éosine.

La radiographie des parties molles était négative dans 71% des cas. La scintigraphie osseuse, réalisée dans 13 cas, montrait une hyperfixation diffuse des parties molles avec un renforcement au niveau des lésions cutanées dans 7 cas.

Une patiente avait une cryoglobulinémie mixte, un patient une mutation hétérozygote du facteur V et un autre une mutation hétérozygote du facteur II. Une hyperhomocystéinémie modérée à

intermédiaire était présente dans 7 cas. D'autres anomalies biologiques évoquant une thrombophilie ont été trouvées chez 4 patients sans qu'un dosage de contrôle ne permette de l'affirmer.

Vingt-sept patients ont été traités par thiosulfate de sodium pendant une durée moyenne de 2,5 mois, ce qui a permis dans 44% des cas une cicatrisation et dans 12% une amélioration partielle.

Une détersion chirurgicale des lésions cutanées a été réalisé chez 9 patients, dont 8 ayant été traités également par thiosulfate de sodium, aucun n'a eu de greffe cutanée.

Sur les 34 patients pour lesquels dispositions de données évolutives, 71% sont décédés, 50% des décès survenant dans les 2 mois suivant le diagnostic. Le décès était lié à la calciphylaxie dans un peu moins de la moitié des cas, suite à une surinfection des lésions cutanées (n=6) ou à un refus de continuer ou de débiter une hémodialyse du fait de douleurs trop intenses (n=4).

Les patients ayant une atteinte distale isolée étaient majoritairement des hommes (sex-ratio=3), un peu plus âgés (en moyenne 73,2 ans). Le diabète, l'anticoagulation par AVK et l'hyperparathyroïdie secondaire étaient légèrement moins fréquents chez ces patients par rapport à ceux avec une atteinte proximale, mais ils étaient au contraire plus souvent hypertendus. Le pronostic n'était pas meilleur dans ces formes distales isolées.

Dans notre série, la prédominance féminine était moins marquée que dans la littérature mais nous retrouvons les principaux facteurs de risque de calciphylaxie. Les manifestations cliniques bien que non spécifiques sont évocatrices surtout dans ce contexte. Lorsque qu'une biopsie est réalisée, la biopsie profonde a la meilleure rentabilité diagnostique. Les dépôts calciques vasculaires ou tissulaires dermo-hypodermiques peuvent être observés en l'absence de calciphylaxie chez ces patients insuffisants rénaux chroniques, diabétiques et hypertendus. Il semblerait tout de même qu'ils soient plus fréquents en cas de calciphylaxie et que leur petite

taille soit un élément évocateur. Une thrombophilie doit systématiquement être recherchée car il peut s'agir d'un diagnostic différentiel ou d'un diagnostic associé. En effet l'hypothèse physiopathologique actuelle comporte une première phase de dépôts calciques vasculaires dermo-hypodermiques sténosants, favorisés par les comorbidités, suivie d'une phase d'obstruction vasculaire liée à une hypercoagulabilité.

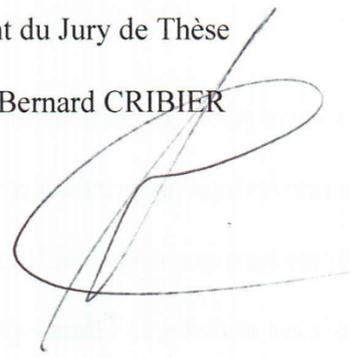
Nos données concernant le thiosulfate de sodium sont proches de celles d'autres séries avec une durée de traitement approchant les 3 mois et une cicatrisation des lésions cutanées obtenue dans 25 à 50% des cas. Cependant ce traitement n'est jamais le seul entrepris, des essais contrôlés seraient nécessaires afin de déterminer l'effet propre du thiosulfate de sodium.

Même si le thiosulfate de sodium semble efficace, le taux de mortalité est élevé, estimé à 50% de décès à un an d'après certaines séries, du fait des complications infectieuses ou des comorbidités.

VU  
Strasbourg, le 31/8/18

Le président du Jury de Thèse

Professeur Bernard CRIBIER



VU et approuvé  
Strasbourg, le 17 AOUT 2018  
Le Doyen de la Faculté de Médecine de Strasbourg

Professeur Jean SIBILIA



## BIBLIOGRAPHIE

1. Coates T, Kirkland G, Dymock R, Murphy B, Brealey J, Mathew T, et al. Cutaneous necrosis from calcific uremic arteriolopathy. *Am J Kidney Dis.* 1998;32:384-91.
2. Nigwekar SU, Zhao S, Wenger J, Hymes JL, Maddux FW, Thadhani RI, et al. A Nationally Representative Study of Calcific Uremic Arteriolopathy Risk Factors. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27:3421-9.
3. McCarthy JT, el-Azhary RA, Patzelt MT, Weaver AL, Albright RC, Bridges AD, et al. Survival, Risk Factors, and Effect of Treatment in 101 Patients With Calciphylaxis. *Mayo Clin Proc.* 2016;91:1384-94.
4. Fine A, Zacharias J. Calciphylaxis is usually non-ulcerating: Risk factors, outcome and therapy. *Kidney Int.* 2002;61:2210-7.
5. Brandenburg VM, Kramann R, Rothe H, Kaesler N, Korbil J, Specht P, et al. Calcific uraemic arteriolopathy (calciphylaxis): data from a large nationwide registry. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32:126-32.
6. Honda Y, Endo Y, Tanizaki H, Fujisawa A, Kitoh A, Miyachi Y, et al. Calciphylaxis associated with acute renal failure in multicentric Castleman's disease. *Eur J Dermatol.* 2015;25:497-9.
7. Vanparys J, Sprangers B, Sagaert X, Kuypers DR. Chronic wounds in a kidney transplant recipient with moderate renal impairment. *Acta Clin Belg.* 2013;68:128-31.
8. Hanvesakul R, Silva MA, Hejmadi R, Mellor S, Ready AR, Cockwell P, et al. Calciphylaxis following kidney transplantation: a case report. *J Med Case Reports.*

2009;3:9297.

9. Nigwekar SU, Wolf M, Sterns RH, Hix JK. Calciphylaxis from Nonuremic Causes: A Systematic Review. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3:1139-43.
10. Kalajian AH, Malhotra PS, Callen JP, Parker LP. Calciphylaxis With Normal Renal and Parathyroid Function: Not as Rare as Previously Believed. *Arch Dermatol*. 2009;145:451-8.
11. Anderson DC, Stewart WK, Piercy DM. Calcifying panniculitis with fat and skin necrosis in a case of uraemia with autonomous hyperparathyroidism. *Lancet*. 1968;2:323-5.
12. Selye H, Gentile G, Prioreshi P. Cutaneous Molt Induced by Calciphylaxis in the Rat. *Science*. 1961;134:1876-7.
13. Nigwekar SU, Thadhani R, Brandenburg VM. Calciphylaxis. *New Engl J M*. 2018;378:1704-14.
14. Weenig RH, Sewell LD, Davis MDP, McCarthy JT, Pittelkow MR. Calciphylaxis: Natural history, risk factor analysis, and outcome. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56:569-79.
15. Chen TY, Lehman JS, Gibson LE, Lohse CM, El-Azhary RA. Histopathology of Calciphylaxis: Cohort Study With Clinical Correlations. *Am J Dermatopathol*. 2017;39:795-802.
16. Kramann R, Brandenburg VM, Schurgers LJ, Ketteler M, Westphal S, Leisten I, et al. Novel insights into osteogenesis and matrix remodelling associated with calcific uraemic arteriolopathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28:856-68.
17. Dobry AS, Ko LN, John JS, Sloan JM, Nigwekar S, Kroshinsky D. Association Between Hypercoagulable Conditions and Calciphylaxis in Patients With Renal Disease: A Case-Control Study. *JAMA Dermatol*. 2018;154:182-7.
18. Sowers KM, Hayden MR. Calcific uremic arteriolopathy. *Oxid Med Cell Longev*. 2010;3:109-21.

19. Shroff R, Long DA, Shanahan C. Mechanistic Insights into Vascular Calcification in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24:179-89.
20. Schäfer C, Heiss A, Schwarz A, Westenfeld R, Ketteler M, Floege J, et al. The serum protein  $\alpha$ 2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification. *J Clin Invest.* 2003;112:357-66.
21. Luo G, Ducy P, McKee MD, Pinero GJ, Loyer E, Behringer RR, et al. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature.* 1997;386:78-81.
22. Nigwekar SU, Bloch DB, Nazarian RM, Vermeer C, Booth SL, Xu D, et al. Vitamin K-Dependent Carboxylation of Matrix Gla Protein Influences the Risk of Calciphylaxis. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28:1717-22.
23. Schurgers LJ, Uitto J, Reutelingsperger CP. Vitamin K-dependent carboxylation of matrix Gla-protein: a crucial switch to control ectopic mineralization. *Trends Mol Med.* 2013;19:217-26.
24. Griethe W, Schmitt R, Jurgensen JS, Bachmann S, Eckardt K-U, Schindler R. Bone morphogenic protein-4 expression in vascular lesions of calciphylaxis. *J Nephrol.* 2003;16:728-32.
25. Smith ER, Cai MM, McMahon LP, Pedagogos E, Toussaint ND, Brumby C, et al. Serum fetuin-A concentration and fetuin-A-containing calciprotein particles in patients with chronic inflammatory disease and renal failure. *Nephrology.* 18:215-21.
26. Weenig RH. Pathogenesis of calciphylaxis: Hans Selye to nuclear factor  $\kappa$ -B. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:458-71.
27. Jablonski KL, Chonchol M. Vascular calcification in end-stage renal disease. *Hemodial Int.* 17:17-21.

28. Rogers NM, Teubner DJO, Coates PTH. Vascular calcification in patients with kidney disease: Calcific Uremic Arteriopathy: Advances in Pathogenesis and Treatment. *Semin Dial.* 2007;20:150-7.
29. Kapustin AN, Shanahan CM. Calcium Regulation of Vascular Smooth Muscle Cell-Derived Matrix Vesicles. *Trends Cardiovasc Med.* 2012;22:133-7.
30. Ahmed S, O'Neill KD, Hood AF, Evan AP, Moe SM. Calciphylaxis is associated with hyperphosphatemia and increased osteopontin expression by vascular smooth muscle cells. *Am J Kidney Dis.* 2001;37:1267-76.
31. Shroff RC, McNair R, Skepper JN, Figg N, Schurgers LJ, Deanfield J, et al. Chronic Mineral Dysregulation Promotes Vascular Smooth Muscle Cell Adaptation and Extracellular Matrix Calcification. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21:103-12.
32. Chen NX, O'Neill K, Akl NK, Moe SM. Adipocyte induced arterial calcification is prevented with sodium thiosulfate. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014;449:151-6.
33. Mikhaylova L, Malmquist J, Nurminskaya M. Regulation of In Vitro Vascular Calcification by BMP4, VEGF and Wnt3a. *Calcif Tissue Int.* 2007;81:372-81.
34. Araki N, Misawa S, Shibuya K, Ota S, Oide T, Kawano A, et al. POEMS syndrome and calciphylaxis: an unrecognized cause of abnormal small vessel calcification. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11:35.
35. St. Hilaire C, Ziegler SG, Markello TC, Brusco A, Groden C, Gill F, et al. NT5E Mutations and Arterial Calcifications. *N Engl J Med.* 2011;364:432-42.
36. Albright RA, Stabach P, Cao W, Kavanagh D, Mullen I, Braddock AA, et al. ENPP1-Fc prevents mortality and vascular calcifications in rodent model of generalized arterial calcification of infancy. *Nat Commun.* 2015;6.
37. Lomashvili KA, Narisawa S, Millán JL, O'Neill WC. Vascular calcification is

dependent on plasma levels of pyrophosphate. *Kidney Int.* 2014;85:1351-6.

38. Rothe H, Brandenburg V, Haun M, Kollerits B, Kronenberg F, Ketteler M, et al. Ecto-5'-Nucleotidase CD73 (NT5E), vitamin D receptor and FGF23 gene polymorphisms may play a role in the development of calcific uremic arteriopathy in dialysis patients – Data from the German Calciphylaxis Registry. *PLoS One.* 2017;12:e0172407.

39. Pillai ICL, Li S, Romay M, Lam L, Lu Y, Huang J, et al. Cardiac fibroblasts adopt osteogenic fates and can be targeted to attenuate pathological heart calcification. *Cell Stem Cell.* 2017;20:218-32.

40. Schurgers LJ, Cranenburg ECM, Vermeer C. Matrix Gla-protein: the calcification inhibitor in need of vitamin K. *Thromb Haemost.* 2008;100:593-603.

41. Rosenberg RD, Aird WC. Vascular-Bed-Specific Hemostasis and Hypercoagulable States. *New Engl J Med.* 1999;340:1555-64.

42. Stern D, Brett J, Harris K, Nawroth P. Participation of endothelial cells in the protein C-protein S anticoagulant pathway: the synthesis and release of protein S. *J Cell Biol.* 1986;102:1971-8.

43. Harris RJ, Cropley TG. Possible role of hypercoagulability in calciphylaxis: Review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64:405-12.

44. Saghadzadeh A, Hafizi S, Rezaei N. Inflammation in venous thromboembolism: Cause or consequence? *Int Immunopharmacol.* 2015;28:655-65.

45. Hayashi M, Takamatsu I, Kanno Y, Yoshida T, Abe T, Sato Y. A case-control study of calciphylaxis in Japanese end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:1580-4.

46. Zhang Y, Corapi KM, Luongo M, Thadhani R, Nigwekar SU. Calciphylaxis in peritoneal dialysis patients: a single center cohort study. *Int J Nephrol Renovasc Dis.*

2016;9:235-41.

47. Yu WY-H, Bhutani T, Kornik R, Pincus LB, Mauro T, Rosenblum MD, et al. Warfarin-Associated Nonuremic Calciphylaxis. *JAMA Dermatol.* 2017;153:309-14.

48. Nigwekar SU, Solid CA, Ankers E, Malhotra R, Eggert W, Turchin A, et al. Quantifying a Rare Disease in Administrative Data: The Example of Calciphylaxis. *J Gen Intern Med.* 2014;29:724-31.

49. Spanakis EK, Sellmeyer DE. Nonuremic calciphylaxis precipitated by teriparatide [rhPTH(1–34)] therapy in the setting of chronic warfarin and glucocorticoid treatment. *Osteoporos Int.* 2014;25:1411-4.

50. Nigwekar SU. Calciphylaxis. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2017;26:276-81.

51. Amuluru L, High W, Hiatt KD, Ranville J, Shah SV, Malik B, et al. Metal Deposition in Calcific Uremic Arteriopathy. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61:73-9.

52. James LR, Lajoie G, Prajapati D, Gan BS, Bargman JM. Calciphylaxis precipitated by ultraviolet light in a patient with end-stage renal disease secondary to systemic lupus erythematosus. *Am J Kidney Dis.* 1999;34:932-6.

53. Nigwekar SU, Bhan I, Turchin A, Skentzos SC, Hajhosseiny R, Steele D, et al. Statin Use and Calcific Uremic Arteriopathy: A Matched Case-Control Study. *Am J Nephrol.* 2013;37:325-32.

54. Mawad HW, Sawaya BP, Sarin R, Malluche HH. Calcific uremic arteriopathy in association with low turnover uremic bone disease. *Clin Nephrol.* 1999;52:160-6.

55. Floege J, Kubo Y, Floege A, Chertow GM, Parfrey PS. The Effect of Cinacalcet on Calcific Uremic Arteriopathy Events in Patients Receiving Hemodialysis: The EVOLVE Trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10:800-7.

56. Araya CE, Fennell RS, Neiberger RE, Dharnidharka VR. Sodium Thiosulfate Treatment

for Calcific Uremic Arteriopathy in Children and Young Adults. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1:1161-6.

57. Ejerblad E, Fored CM, Lindblad P, Fryzek J, McLaughlin JK, Nyrén O. Obesity and Risk for Chronic Renal Failure. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:1695-702.

58. Davis J. The Relationship Between Obesity and Calciphylaxis: A Review of the Literature. *Ostomy Wound Manage*. 2016;62:12-8.

59. Janigan DT, Hirsch DJ. Does obesity play a role in the pathogenesis of calcific uraemic arteriopathy? *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21:865-8.

60. Perez-Mijares R, Guzman-Zamudio JL, Payan-Lopez J, Rodriguez-Fernandez A, Gomez-Fernandez P, Almaraz-Jimenez M. Calciphylaxis in a haemodialysis patient: functional protein S deficiency? *Nephrol Dial Transplant*. 1996;11:1856-9.

61. el-Azhary RA, Patzelt MT, McBane RD, Weaver AL, Albright RC, Bridges AD, et al. Calciphylaxis: A Disease of Pannicular Thrombosis. *Mayo Clin Proc*. 2016;91:1395-402.

62. Ghisdal L, Broeders N, Wissing KM, Mena JM, Lemy A, Wijns W, et al. Thrombophilic factors in Stage V chronic kidney disease patients are largely corrected by renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:2700-5.

63. Adams MJ, Irish AB, Watts GF, Oosttryck R, Dogra GK. Hypercoagulability in chronic kidney disease is associated with coagulation activation but not endothelial function. *Thromb Res*. 2008;123:374-80.

64. Santos PW, He J, Tuffaha A, Wetmore JB. Clinical characteristics and risk factors associated with mortality in calcific uremic arteriopathy. *Int Urol Nephrol*. 2017;49:2247-56.

65. Ghosh T, Winchester DS, Davis MDP, el-Azhary R, Comfere NI. Early clinical presentations and progression of calciphylaxis. *Int J Dermatol*. 56:856-61.

66. Daudén E, Oñate M-J. Calciphylaxis. *Dermatol Clin*. 2008;26:557-68.

67. Polizzotto MN, Bryan T, Ashby MA, Martin P. Symptomatic Management of Calciphylaxis: A Case Series and Review of the Literature. *J Pain Symptom Manage.* 2006;32:186-90.
68. Aouizerate J, Valleyrie-Allanore L, Limal N, Ayache SS, Gherardi RK, Audard V, et al. Ischemic myopathy revealing systemic calciphylaxis. *Muscle Nerve.* 2017;56:529-33.
69. Komurcu H, Basar E, Kucusahin O, Uz E, Orhun Yavuz H, Anlar O. Bilateral optic neuropathy, acral gangrene and visceral ischaemia as a rare presentation of calciphylaxis: A case report. *J Pak Med Assoc.* 2016;66:1324-6.
70. Jeong HS, Dominguez AR. Calciphylaxis: Controversies in Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. *Am J Med Sci.* 2016;351:217-27.
71. Gupta N, Haq KF, Mahajan S, Nagpal P, Doshi B. Gastrointestinal Bleeding Secondary to Calciphylaxis. *Am J Case Rep.* 2015;16:818-22.
72. Mochel MC, Arakaki RY, Wang G, Kroshinsky D, Hoang MP. Cutaneous calciphylaxis: a retrospective histopathologic evaluation. *Am J Dermatopathol.* 2013;35:582-6.
73. Cassius C, Moguelet P, Monfort JB, Fessi H, Michel PA, Boulahia G, et al. Calciphylaxis in haemodialysed patients: diagnostic value of calcifications in cutaneous biopsy. *Br J Dermatol.* 178:292-3.
74. Ellis CL, O'Neill WC. Questionable specificity of histologic findings in calcific uremic arteriolopathy. *Kidney Int.* 2018;94:390-5.
75. Shmidt E, Murthy NS, Knudsen JM, Weenig RH, Jacobs MA, Starnes AM, et al. Net-like pattern of calcification on plain soft-tissue radiographs in patients with calciphylaxis. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67:1296-301.
76. Bleibel W, Hazar B, Herman R. A Case Report Comparing Various Radiological Tests in the Diagnosis of Calcific Uremic Arteriopathy. *Am J Kidney Dis.* 2006;48:659-61.

77. Halasz CL, Munger DP, Frimmer H, Dicorato M, Wainwright S. Calciphylaxis: Comparison of radiologic imaging and histopathology. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77:241-6.
78. Paul S, Rabito CA, Vedak P, Nigwekar SU, Kroshinsky D. The Role of Bone Scintigraphy in the Diagnosis of Calciphylaxis. *JAMA Dermatol.* 2017;153:101-3.
79. Saurat JH, Lachapelle JM, Lipsker D, Thomas L. *Dermatologie et infections sexuellement transmissibles.* 5e édition. 2009.
80. Reiter N, El-Shabrawi L, Leinweber B, Berghold A, Aberer E. Calcinosis cutis: Part I. Diagnostic pathway. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65:1-12.
81. Campanelli A, Kaya G, Masouyé I, Borradori L. Calcifying panniculitis following subcutaneous injections of nadroparin-calcium in a patient with osteomalacia. *Br J Dermatol.* 153:657-60.
82. Hafner J, Nobbe S, Partsch H, Läuchli S, Mayer D, Amann-Vesti B, et al. Martorell Hypertensive Ischemic Leg Ulcer: A Model of Ischemic Subcutaneous Arteriosclerosis. *Arch Dermatol.* 2010;146:961-8.
83. Vuerstaek JDD, Reeder SWI, Henquet CJM, Neumann H a. M. Arteriosclerotic ulcer of Martorell. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 24:867-74.
84. Wysong A, Venkatesan P. An approach to the patient with retiform purpura. *Dermatol Ther.* 2011;24:151-72.
85. Llamas-Velasco M, Alegría V, Santos-Briz Á, Cerroni L, Kutzner H, Requena L. Occlusive Nonvasculitic Vasculopathy. *Am J Dermatopathol.* 2017;39:637-62.
86. Lipsker D. Ischemic Limb Gangrene with Pulses. *New Engl J Med.* 2015;373:2385-8.
87. Lipsker D, Kara F. Retiform Purpura. *New Engl J Med.* 2009;10:358.
88. Essex DW, Wynn SS, Jin DK. Late-onset warfarin-induced skin necrosis: case report and review of the literature. *Am J Hematol.* 1998;57:233-7.

89. Hofmann V, Frick PG. Repeated occurrence of skin necrosis twice following coumarin intake and subsequently during decrease of vitamin K dependent coagulation factors associated with cholestasis. *Thromb Haemost.* 1982;48:245-6.
90. Teepe RGC, Broekmans AW, Vermeer BJ, Nienhuis AM, Loeliger EA. Recurrent Coumarin-Induced Skin Necrosis in a Patient With an Acquired Functional Protein C Deficiency. *Arch Dermatol.* 1986;122:1408-12.
91. Merklen-Djafri C, Mazurier I, Samama M-M, Alhenc-Gelas M, Tortel M-C, Cribier B, et al. Skin necrosis during long-term fluindione treatment revealing protein C deficiency. *Ann Dermatol Venereol.* 2012;139:199-203.
92. Gardette E, Moguelet P, Bouaziz J-D, Lipsker D, Dereure O, Le Pelletier F, et al. Livedoid Vasculopathy: A French Observational Study Including Therapeutic Options. *Acta Derm Venereol.* 2018;
93. Francès C, Niang S, Laffitte E, Pelletier F le, Costedoat N, Piette JC. Dermatologic manifestations of the antiphospholipid syndrome: Two hundred consecutive cases. *Arthritis Rheum.* 2005;52:1785-93.
94. Nayak-Rao S. Achieving effective pain relief in patients with chronic kidney disease: a review of analgesics in renal failure. *J Nephrol.* 2011;24:35-40.
95. Dean M. Opioids in renal failure and dialysis patients. *J Pain Symptom Manage.* 2004;28:497-504.
96. Nagar VR, Birthi P, Salles S, Sloan PA. Opioid Use in Chronic Pain Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review. *Pain Med.* 2017;18:1416-49.
97. An J, Devaney B, Ooi KY, Ford S, Frawley G, Menahem S. Hyperbaric oxygen in the treatment of calciphylaxis: A case series and literature review. *Nephrology.* 20:444-50.
98. Tittelbach J, Graefe T, Wollina U. Painful ulcers in calciphylaxis – combined treatment

with maggot therapy and oral pentoxifyllin. *J Dermatolog Treat.* 2001;12:211-4.

99. Nigwekar SU, Kroshinsky D, Nazarian RM, Goverman J, Malhotra R, Jackson VA, et al. Calciphylaxis: Risk Factors, Diagnosis, and Treatment. *Am J Kidney Dis.* 2015;66:133-46.

100. London GM, Marty C, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F, Vernejoul M-C de. Arterial Calcifications and Bone Histomorphometry in End-Stage Renal Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:1943-51.

101. The EVOLVE Trial Investigators, Chertow G, Block G, Correa-Rotter R, Drüeke T, Floege J, et al. Effect of Cinacalcet on Cardiovascular Disease in Patients Undergoing Dialysis. *N Engl J Med.* 2012;367:2482-94.

102. Nigwekar SU, Sprague SM. We Do Too Many Parathyroidectomies for Calciphylaxis. *Semin Dial.* 29:312-4.

103. Ishani A, Liu J, Wetmore JB, Lowe KA, Do T, Bradbury BD, et al. Clinical Outcomes after Parathyroidectomy in a Nationwide Cohort of Patients on Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10:90-7.

104. Katikaneni M, Lwin L, Villanueva H, Yoo J. Calciphylaxis and subtotal parathyroidectomy: A double-edged sword. *Hemodial Int.* 17:S33-6.

105. Cheer SM, Dunn CJ, Foster R. Tinzaparin sodium: a review of its pharmacology and clinical use in the prophylaxis and treatment of thromboembolic disease. *Drugs.* 2004;64:1479-502.

106. Siguret V, Pautas E, Février M, Wipff C, Durand-Gasselín B, Laurent M, et al. Elderly patients treated with tinzaparin (Innohep) administered once daily (175 anti-Xa IU/kg): anti-Xa and anti-IIa activities over 10 days. *Thromb Haemost.* 2000;84:800-4.

107. Pautas E, Gouin I, Bellot O, Andreux J-P, Siguret V. Safety profile of tinzaparin administered once daily at a standard curative dose in two hundred very elderly patients. *Drug*

Saf. 2002;25:725-33.

108. Hainer JW, Sherrard DJ, Swan SK, Barrett JS, Assaid CA, Fossler MJ, et al. Intravenous and subcutaneous weight-based dosing of the low molecular weight heparin tinzaparin (Innohep) in end-stage renal disease patients undergoing chronic hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2002;40:531-8.

109. Hoy SM, Scott LJ, Plosker GL. Tinzaparin Sodium. *Drugs.* 2010;70:1319-47.

110. Siontis KC, Zhang X, Eckard A, Bhave N, Schaubel DE, He K, et al. Outcomes Associated with Apixaban Use in End-Stage Kidney Disease Patients with Atrial Fibrillation in the United States. *Circulation.* 2018.

111. King BJ, el-Azhary RA, McEvoy MT, Shields RC, McBane RD, McCarthy JT, et al. Direct oral anticoagulant medications in calciphylaxis. *Int J Dermatol.* 56:1065-70.

112. Garza-Mayers AC, Shah R, Sykes DB, Nigwekar SU, Kroshinsky D. The Successful Use of Apixaban in Dialysis Patients with Calciphylaxis Who Require Anticoagulation: A Retrospective Analysis. *Am J Nephrol.* 2018;48:168-71.

113. Kufel WD, Zayac AS, Lehmann DF, Miller CD. Clinical Application and Pharmacodynamic Monitoring of Apixaban in a Patient with End-Stage Renal Disease Requiring Chronic Hemodialysis. *Pharmacotherapy.* 2016;36:e166-71.

114. Chang M, Yu Z, Shenker A, Wang J, Pursley J, Byon W, et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban. *J Clin Pharmacol.* 2016;56:637-45.

115. Baldwin C, Farah M, Leung M, Taylor P, Werb R, Kiaii M, et al. Multi-intervention Management of Calciphylaxis: A Report of 7 Cases. *Am J Kidney Dis.* 2011;58:988-91.

116. Bhat S, Hegde S, Bellovich K, El-Ghoroury M. Complete Resolution of Calciphylaxis After Kidney Transplantation. *Am J Kidney Dis.* 2013;62:132-4.

117. Nordheim E, Dahle DO, Syse IM, Åsberg A, Reisæter AV, Hartmann A. Resolution of Calciphylaxis After Urgent Kidney Transplantation in 3 Patients With End-Stage Kidney Failure. *Transplant Direct*. 2016;2:e113.
118. Bohorquez HE, Chamorro N, Garces J, Cohen AJ, Reichman TW, Davis NK, et al. Calciphylaxis in Simultaneous Liver–Kidney Transplantation. *Am J Transplant*. 15:1105-9.
119. Welte T, Arnold F, Technau-Hafsi K, Neumann-Haefelin E, Wobser R, Zschiedrich S, et al. Successful Management of Calciphylaxis in a Kidney Transplant Patient: Case Report. *Transplant Direct*. 2016;2:e70.
120. Yatzidis H. Successful sodium thiosulphate treatment for recurrent calcium urolithiasis. *Clin Nephrol*. 1985;23:63-7.
121. Kyriakopoulos G, Kontogianni K. Sodium thiosulfate treatment of tumoral calcinosis in patients with end-stage renal disease. *Ren Fail*. 1990;12:213-9.
122. Papadakis JT, Patrikarea A, Digenis GE, Stamatelou K, Ntaountaki I, Athanasopoulos V, et al. Sodium thiosulfate in the treatment of tumoral calcifications in a hemodialysis patient without hyperparathyroidism. *Nephron*. 1996;72:308-12.
123. Cicone JS, Petronis JB, Embert CD, Spector DA. Successful treatment of calciphylaxis with intravenous sodium thiosulfate. *Am J Kidney Dis*. 2004;43:1104-8.
124. Ross EA. Evolution of Treatment Strategies for Calciphylaxis. *Am J Nephrol*. 2011;34:460-7.
125. Pasch A, Schaffner T, Huynh-Do U, Frey BM, Frey FJ, Farese S. Sodium thiosulfate prevents vascular calcifications in uremic rats. *Kidney Int*. 2008;74:1444-53.
126. Nigwekar SU, Brunelli SM, Meade D, Wang W, Hymes J, Lacson E. Sodium Thiosulfate Therapy for Calcific Uremic Arteriopathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8:1162-70.

127. Zitt E, König M, Vychytil A, Auinger M, Wallner M, Lingenhel G, et al. Use of sodium thiosulphate in a multi-interventional setting for the treatment of calciphylaxis in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28:1232-40.
128. Singh RP, Derendorf H, Ross EA. Simulation-Based Sodium Thiosulfate Dosing Strategies for the Treatment of Calciphylaxis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:1155-9.
129. Strazzula L, Nigwekar SU, Steele D, Tsiaras W, Sise M, Bis S, et al. Intralesional Sodium Thiosulfate for the Treatment of Calciphylaxis. *JAMA Dermatol*. 2013;149:946-9.
130. Gupta DR, Sangha H, Khanna R. Chemical Peritonitis After Intraperitoneal Sodium Thiosulfate. *Perit Dial Int*. 2012;32:220-2.
131. Sherman C. Chemical Peritonitis After Intraperitoneal Sodium Thiosulfate. *Perit Dial Int*. 2013;33:104.
132. Torregrosa J-V, Sánchez-Escuredo A, Barros X, Blasco M, Campistol JM. Clinical management of calcific uremic arteriolopathy before and after therapeutic inclusion of bisphosphonates. *Clin Nephrol*. 2015;83:231-4.
133. Monney P, Nguyen Q-V, Perroud H, Descombes E. Rapid improvement of calciphylaxis after intravenous pamidronate therapy in a patient with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19:2130-2.
134. Pennanen N, Lapinjoki S, Urtti A, Mönkkönen J. Effect of liposomal and free bisphosphonates on the IL-1 beta, IL-6 and TNF alpha secretion from RAW 264 cells in vitro. *Pharm Res*. 1995;12:916-22.
135. Viereck V, Emons G, Lauck V, Frosch K, Blaschke S, Gründker C, et al. Bisphosphonates Pamidronate and Zoledronic Acid Stimulate Osteoprotegerin Production by Primary Human Osteoblasts. *Bioch Biophys Res Commun*. 2002;291:680-6.
136. Miller PD. Bone disease in CKD: a focus on osteoporosis diagnosis and management.

Am J Kidney Dis. 2014;64:290-304.

137. Chang J, Green L, Beitz J. Renal Failure with the Use of Zoledronic Acid. *New Engl J Med.* 2003;349:1676-9.

138. von Moos R, Caspar CB, Thürlimann B, Angst R, Inauen R, Greil R, et al. Renal safety profiles of ibandronate 6 mg infused over 15 and 60 min: a randomized, open-label study. *Ann Oncol.* 2008;19:1266-70.

139. Kenneth L, Klein M, Mark R, Pittelkow M. Tissue Plasminogen Activator for Treatment of Livedoid Vasculitis. *Mayo Clin Proc.* 1992;67:923-33.

140. Srinivasan SK, Pittelkow MR, Cooper LT. Recombinant tissue plasminogen activator for the treatment of cutaneous infarctions in antiphospholipid antibody syndrome: a case report. *Angiology.* 2001;52:635-9.

141. Sewell LD, Weenig RH, Davis MDP, McEvoy MT, Pittelkow MR. Low-Dose Tissue Plasminogen Activator for Calciphylaxis. *Arch Dermatol.* 2004;140:1045-8.

142. el-Azhary RA, Arthur AK, Davis MDP, McEvoy MT, Gibson LE, Weaver AL, et al. Retrospective analysis of tissue plasminogen activator as an adjuvant treatment for calciphylaxis. *JAMA Dermatol.* 2013;149:63-7.

143. Alikadic N, Kovac D, Krasna M, Lindic J, Sabovic M, Tomazic J, et al. Review of calciphylaxis and treatment of a severe case after kidney transplantation with iloprost in combination with hyperbaric oxygen and cultured autologous fibrin-based skin substitutes. *Clin Transplant.* 2009;23:968-74.

144. Galimberti RL, Farias EDR, Parra IH, Algranati L, Kowalczyk A, Imperiali N, et al. Cutaneous necrosis by calcific uremic arteriolopathy. *Int J Dermatol.* 2005;44:101-6.

145. Hafner J, Keusch G, Wahl C, Sauter B, Hürlimann A, von Weizsäcker F, et al. Uremic small-artery disease with medial calcification and intimal hyperplasia (so-called calciphylaxis):

A complication of chronic renal failure and benefit from parathyroidectomy. *J Am Acad Dermatol.* 1995;33:954-62.

146. Khalpey Z, Nehs MA, ElBardissi AW, Semel M, Tullius SG. The importance of prevention of calciphylaxis in patients who are at risk and the potential fallibility of calcimimetics in the treatment of calciphylaxis for patients with secondary hyperparathyroidism. *NDT Plus.* 2010;3:68-70.

147. Rudwaleit M, Schwarz A, Trautmann C, Offermann G, Distler A. Severe Calciphylaxis in a Renal Patient on Long-Term Oral Anticoagulant Therapy. *Am J Nephrol.* 1996;16:344-8.

148. Smith S, Inaba A, Murphy J, Campbell G, Toms AP. A case report: radiological findings in an unusual case of calciphylaxis 16 years after renal transplantation. *Skeletal Radiol.* 2013;42:1623-6.

149. Wittmann I, Degrell P, Molnár GA, Tamaskó M, Nagy KK, Schmidt E, et al. Diagnosis and successful management of calciphylaxis in a pancreas–kidney transplant patient. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20:1520-1.

150. Guerra G, Shah RC, Ross EA. Rapid resolution of calciphylaxis with intravenous sodium thiosulfate and continuous venovenous haemofiltration using low calcium replacement fluid: case report. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20:1260-2.

151. Prabhakar S, Tuffaha AM. Non Uremic Calciphylaxis Post Liver Transplantation: A Case Report and Literature Review of an Unusual Presentation of a Rare Disease. *Am J Case Rep.* 2018;19:118-22.

152. Couri T, Stier M, Mikolajczyk A, Aronsohn A. Calciphylaxis In End Stage Liver and Renal Disease Patients Before and After Transplant. *Clin Transplant.* 32:e13272.

153. Bajaj R, Courbebaisse M, Kroshinsky D, Thadhani RI, Nigwekar SU. Calciphylaxis in Patients With Normal Renal Function: A Case Series and Systematic Review. *Mayo Clin Proc.*

2018.

154. Levi M. The coagulant response in sepsis and inflammation. *Hamostaseologie*. 2010;30:10-2, 14-6.

155. Conly J, Stein K. Reduction of vitamin K2 concentrations in human liver associated with the use of broad spectrum antimicrobials. *Clin Invest Med*. 1994;17:531-9.

156. Yang T-Y, Wang T-Y, Chen M, Sun F-J, Chiu AW, Chen Y-H. Penile Calciphylaxis in a Patient with End-stage Renal Disease: A Case Report and Review of the Literature. *Open Med (Wars)*. 2018;13:158-63.

157. Nathoo RK, Harb JN, Auerbach J, Guo R, Vincek V, Motaparathi K. Pseudoxanthoma elasticum-like changes in nonuremic calciphylaxis: Case series and brief review of a helpful diagnostic clue. *J Cutan Pathol*. 2017;44:1064-9.

158. Fernandez KH, Liu V, Swick BL. Nonuremic calciphylaxis associated with histologic changes of pseudoxanthoma elasticum. *Am J Dermatopathol*. 2013;35:106-8.

159. Lewis KG, Lester BW, Pan TD, Robinson-Bostom L. Nephrogenic fibrosing dermopathy and calciphylaxis with pseudoxanthoma elasticum-like changes. *J Cutan Pathol*. 2006;33:695-700.

160. Nikko AP, Dunningan M, Cockerell CJ. Calciphylaxis with histologic changes of pseudoxanthoma elasticum. *Am J Dermatopathol*. 1996;18:396-9.

161. Penn LA, Brinster N. Calciphylaxis with pseudoxanthoma elasticum-like changes: A case series. *J Cutan Pathol*. 2018;45:118-21.

162. Baccarani-Contri M, Bacchelli B, Boraldi F, Quaglino D, Taparelli F, Carnevali E, et al. Characterization of pseudoxanthoma elasticum-like lesions in the skin of patients with  $\beta$ -thalassemia. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44:33-9.

163. Nielsen AO, Christensen OB, Hentzer B, Johnson E, Kobayasi T. Salpeter-induced

dermal changes electron-microscopically indistinguishable from pseudoxanthoma elasticum. *Acta Derm Venereol.* 1978;58:323-7.

164. Raduka J, Aggarwal A, Johnson K, Byun K, Trace AP. Bone scintigraphy findings in calciphylaxis. *Radiol Case Rep.* 2018;13:315-9.

165. MacCallum P, Bowles L, Keeling D. Diagnosis and management of heritable thrombophilias. *BMJ.* 2014;349:g4387.

166. Gohil R, Peck G, Sharma P. The genetics of venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2009;102:360-70.

167. Rees DC, Cox M, Clegg JB. World distribution of factor V Leiden. *Lancet.* 1995;346:1133-4.

168. Simone B, De Stefano V, Leoncini E, Zacho J, Martinelli I, Emmerich J, et al. Risk of venous thromboembolism associated with single and combined effects of Factor V Leiden, Prothrombin 20210A and Methylenetetrahydrofolate reductase C677T: a meta-analysis involving over 11,000 cases and 21,000 controls. *Eur J Epidemiol.* 2013;28:621-47.

169. Pintao MC, Ribeiro DD, Bezemer ID, Garcia AA, Visser MCH de, Doggen CJM, et al. Protein S levels and the risk of venous thrombosis: results from the MEGA case-control study. *Blood.* 2013;122:3210-9.

170. Lipsker D. Monoclonal gammopathy of cutaneous significance: review of a relevant concept. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31:45-52.

171. Guttormsen AB, Ueland PM, Svarstad E, Refsum H. Kinetic basis of hyperhomocysteinemia in patients with chronic renal failure. *Kidney Int.* 1997;52:495-502.

172. Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC, Newcomer LM, Upson B, Ullmann D, et al. A Prospective Study of Plasma Homocyst(e)ine and Risk of Myocardial Infarction in US Physicians. *JAMA.* 1992;268:877-81.

173. Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA*. 2002;288:2015-22.
174. Perry I, Morris R, Ebrahim S, Shaper A, Refsum H, Hueland P. Prospective study of serum total homocysteine concentration and risk of stroke in middle-aged British men - ScienceDirect. *Lancet*. 1995;346:1395-8.
175. Garofolo L, Barros N, Miranda F, D'Almeida V, Cardien LC, Ferreira SR. Association of Increased Levels of Homocysteine and Peripheral Arterial Disease in a Japanese-Brazilian Population. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2007;34:23-8.
176. den Heijer M, Koster T, Blom HJ, Bos GMJ, Briët E, Reitsma PH, et al. Hyperhomocysteinemia as a Risk Factor for Deep-Vein Thrombosis. *New Engl J Med*. 1996;334:759-62.
177. Ishida JH, McCulloch CE, Steinman MA, Grimes BA, Johansen KL. Opioid Analgesics and Adverse Outcomes among Hemodialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13:746-53.
178. Sato T, Ichioka S. How should we manage multiple skin ulcers associated with calciphylaxis? *J Dermatol*. 2012;39:966-8.
179. Martin R. The Mysterious Calciphylaxis: Wounds with Eschar — To Debride or Not to Debride? *Ostomy Wound Manage*. 2004;50:64-6, 68-70.
180. Wollina U, Helm C, Hansel G, Koch A, Schönlebe J, Haroske G, et al. Deep ulcer shaving combined with split-skin transplantation in distal calciphylaxis. *Int J Low Extrem Wounds*. 2008;7:102-7.
181. Hafner J. Calciphylaxis and Martorell Hypertensive Ischemic Leg Ulcer: Same Pattern - One Pathophysiology. *Dermatology*. 2016;232:523-33.
182. Dagregorio G, Guillet G. A retrospective review of 20 hypertensive leg ulcers treated

with mesh skin grafts. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20:166-9.

183. Liu R, Li L, Yang M, Boden G, Yang G. Systematic Review of the Effectiveness of Hyperbaric Oxygenation Therapy in the Management of Chronic Diabetic Foot Ulcers. *Mayo Clin Proc.* 2013;88:166-75.

184. Rogers NM, Coates PTH. Calcific Uremic Arteriopathy – The Argument for Hyperbaric Oxygen and Sodium Thiosulfate. *Semin Dial.* 2010;23:38-42.

185. Lau WL, Obi Y, Kalantar-Zadeh K. Parathyroidectomy in the Management of Secondary Hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13:952-61.

186. Rroji M, Spasovski G. Calcimimetics versus parathyroidectomy: What is preferable? *Int Urol Nephrol.* 2018;50:1271-5.

187. Palmer SC, Nistor I, Craig JC, Pellegrini F, Messa P, Tonelli M, et al. Cinacalcet in patients with chronic kidney disease: a cumulative meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med.* 2013;10:e1001436.

188. Goldenstein PT, Elias RM, do Carmo LP de F, Coelho FO, Magalhães LP, Antunes GL, et al. Parathyroidectomy Improves Survival In Patients with Severe Hyperparathyroidism: A Comparative Study. *PLoS One.* 2013

189. Sharma J, Raggi P, Kutner N, Bailey J, Zhang R, Huang Y, et al. Improved Long-Term Survival of Dialysis Patients after Near-Total Parathyroidectomy. *J Am Coll Surg.* 2012;214:400-8.

190. Komaba H, Taniguchi M, Wada A, Iseki K, Tsubakihara Y, Fukagawa M. Parathyroidectomy and survival among Japanese hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 2015;88:350-9.

191. Ivarsson KM, Akaberi S, Isaksson E, Reihner E, Rylance R, Prütz K-G, et al. The effect of parathyroidectomy on patient survival in secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial*

Transplant. 2015;30:2027-33.

192. Kestenbaum B, Seliger SL, Gillen DL, Wasse H, Young B, Sherrard DJ, et al. Parathyroidectomy rates among United States dialysis patients: 1990–1999. See Editorial by Goodman, p. 335. *Kidney Int.* 2004;65:282-8.

193. Gipstein RM, Coburn JW, Adams DA, Lee DB, Parsa KP, Sellers A, et al. Calciphylaxis in man. A syndrome of tissue necrosis and vascular calcification in 11 patients with chronic renal failure. *Arch Intern Med.* 1976;136:1273-80.

194. Duffy A, Schurr M, Warner T, Chen H. Long-Term Outcomes in Patients With Calciphylaxis From Hyperparathyroidism. *Ann Surg Oncol.* 2006;13:96-102.

195. Arch-Ferrer JE, Beenken SW, Rue LW, Bland KI, Diethelm AG. Therapy for calciphylaxis: An outcome analysis. *Surgery.* 2003;134:941-4.

196. Girotto JA, Harmon JW, Ratner LE, Nicol TL, Wong L, Chen H. Parathyroidectomy promotes wound healing and prolongs survival in patients with calciphylaxis from secondary hyperparathyroidism. *Surgery.* 2001;130:645-51.

197. Lal G, Nowell AG, Liao J, Sugg SL, Weigel RJ, Howe JR. Determinants of survival in patients with calciphylaxis: A multivariate analysis. *Surgery.* 2009;146:1028-34.

198. Kang AS, McCarthy JT, Rowland C, Farley DR, Van Heerden JA. Is calciphylaxis best treated surgically or medically? *Surgery.* 2000;128:967-72.

199. Goldfarb M, Gondek SS, Lim SM, Farra JC, Nose V, Lew JI. Postoperative Hungry Bone Syndrome in Patients with Secondary Hyperparathyroidism of Renal Origin. *World J Surg.* 2012;36:1314-9.

200. Ho L-Y, Wong P-N, Sin H-K, Wong Y-Y, Lo K-C, Chan S-F, et al. Risk factors and clinical course of hungry bone syndrome after total parathyroidectomy in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *BMC Nephrol.* 2017;18:12.

201. New N, Mohandas J, John GT, Ratanjee S, Healy H, Francis L, et al. Calcific Uremic Arteriopathy in Peritoneal Dialysis Populations. *Int J Nephrol*. 2011;2011:982854.
202. Kasiske BL, Cangro CB, Hariharan S, Hricik DE, Kerman RH, Roth D, et al. The evaluation of renal transplantation candidates: clinical practice guidelines. *Am J Transplant*. 2001;1:3-95.
203. Martin P, DiMartini A, Feng S, Brown R, Fallon M. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Hepatology*. 2014;59:1144-65.
204. Nouredine L, Landis M, Patel N, Moe SM. Efficacy of sodium thiosulfate for the treatment for calciphylaxis. *Clin Nephrol*. 2011;75:485-90.
205. Bourgeois P, De Haes P. Sodium thiosulfate as a treatment for calciphylaxis: A case series. *J Dermatolog Treat*. 2016;27:520-4.
206. Salmhofer H, Franzen M, Hitzl W, Koller J, Kreyman B, Fend F, et al. Multi-Modal Treatment Of Calciphylaxis With Sodium-Thiosulfate, Cinacalcet And Sevelamer Including Long-Term Data. *Kidney Blood Press Res*. 2013;37:346-59.
207. Devey S, Valois A, Cazajous G, Beaume J, Abed S, Okhremchuk I, et al. Calciphylaxis in hemodialysis patients: 8 cases treated with sodium thiosulfate. *Ann Dermatol Venereol*. 2018;145:288-92.
208. Mataic D, Bastani B. Intraperitoneal sodium thiosulfate for the treatment of calciphylaxis. *Ren Fail*. 2006;28:361-3.
209. Barrio-Díaz P del, Moll-Manzur C, Álvarez-Veliz S, Vera-Kellet C. Topical sodium metabisulfite for the treatment of calcinosis cutis: a promising new therapy. *Br J Dermatol*. 2016;175:608-11.
210. Jost J, Bahans C, Courbebaisse M, Tran T-A, Linglart A, Benistan K, et al. Topical

Sodium Thiosulfate: A Treatment for Calcifications in Hyperphosphatemic Familial Tumoral Calcinosis? *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:2810-5.

211. García-García E, López-López R, Álvarez-del-Vayo C, Bernabeu-Wittel J. Iatrogenic Calcinosis Cutis Successfully Treated with Topical Sodium Thiosulfate. *Pediatr Dermatol.* 2017;34:356-8.

212. Senet P, Beneton N, Debure C, Modiano P, Lok C, Bedane C, et al. Hypertensive leg ulcers: epidemiological characteristics and prognostic factors for healing in a prospective cohort. *Ann Dermatol Venereol.* 2012;139:346-9.

213. Nicol P, Bernard P, Nguyen P, Durlach A, Perceau G. Retrospective study of hypertensive leg ulcers at Reims University Hospital: Epidemiological, clinical, disease progression data, effects of vitamin K antagonists. *Ann Dermatol Venereol.* 2017;144:37-44.

214. Bezier M, Perceau G, Reguiat Z, Remy-Leroux V, Tchen T, Durlach A, et al. Necrotic leg ulcers induced by vitamin K antagonists: five cases. *Ann Dermatol Venereol.* 2011;138:657-63.

215. Duncan HJ, Faris IB. Martorell's hypertensive ischemic leg ulcers are secondary to an increase in the local vascular resistance. *J Vasc Surg.* 1985;2:581-4.

216. Shutler SD, Baragwanath P, Harding KG. Martorell's ulcer. *Postgrad Med J.* 1995;71:717-9.

217. Henderson CA, Highet AS, Lane SA, Hall R. Arterial hypertension causing leg ulcers. *Clin Exp Dermatology.* 1995;20:107-14.

218. Lazareth I, Priollet P. Necrotic angiodermatitis: treatment by early cutaneous grafts. *Ann Dermatol Venereol.* 1995;122:575-8.

Université

de Strasbourg

Faculté  
de médecine**DECLARATION SUR L'HONNEUR****Document avec signature originale devant être joint :****- à votre mémoire de D.E.S.****- à votre dossier de demande de soutenance de thèse**Nom : HAZELANNPrénom : Gullesme

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

**A écrire à la main** : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

*J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète*

Signature originale :

A Strasbourg, le 11/01/18

**Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.**

---

**RESUME :**

Introduction : La calciphylaxie est une entité anatomo-clinique rare qui pose des problèmes diagnostiques, les aspects cliniques et histologiques étant peu spécifiques, mais aussi thérapeutiques. L'objectif de notre travail était d'étudier les caractéristiques cliniques, histologiques, biologiques, radiologiques et évolutives d'une série de cas et de comparer ceux avec atteinte distale à ceux avec atteinte proximale.

Matériel et méthodes : Nous avons recensé tous les cas étiquetés « calciphylaxie » vus à la Clinique Dermatologique des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg et à l'Hôpital Pasteur de Colmar entre janvier 2001 et juillet 2018. Nous avons exclu les cas douteux.

Résultats : Sur 39 cas, nous avons retenu 37 patients, 20 femmes et 17 hommes d'âge moyen 68,1 ans. Vingt-neuf cas avec insuffisance rénale chronique sévère à terminale, dont 18 dialysés, étaient qualifiés de calciphylaxie urémique, les 8 autres de calciphylaxie non urémique. Tous les patients avaient plusieurs facteurs de risque de calciphylaxie : maladie auto-immune (3%), néoplasie ou hémopathie (10%), cirrhose (13%), hyperparathyroïdie secondaire (65%), diabète (68%), anticoagulation par anti-vitamine K (84%), surpoids ou obésité (89%). Tous les patients avaient un ou plusieurs ulcères hyperalgiques, de siège proximal chez 11 patients, distal chez 12 et mixte chez 14. Les aspects histologiques les plus fréquents étaient des dépôts calciques au niveau des vaisseaux de petit et moyen calibre dermo-hypodermiques (n=23), des dépôts calciques sur les cadres adipocytaires (n=11) et des thromboses (n=14). Vingt-sept patients ont été traités par thiosulfate de sodium pendant une durée moyenne de 2,5 mois, ce qui a permis dans 44% des cas une cicatrisation et dans 12% une amélioration partielle. Soixante-et-onze % des patients sont décédés, 50% des décès survenant dans les 2 mois suivant le diagnostic. Le décès était lié à la calciphylaxie dans un peu moins de la moitié des cas. Les patients ayant une atteinte distale isolée étaient majoritairement des hommes un peu plus âgés. Le pronostic n'était pas meilleur dans ces formes distales isolées.

Conclusion : Les manifestations cliniques et histologiques bien que non spécifiques sont évocatrices dans le contexte et en absence de diagnostic différentiel. Même si le thiosulfate de sodium semble efficace, le taux de mortalité reste élevé du fait des complications infectieuses ou des comorbidités.

---

**Rubrique de classement :**

Dermatologie et Vénérologie

---

**Mots-clés :**

calciphylaxie, thiosulfate de sodium, nécroses cutanées

---

**Président :** Monsieur le Professeur Bernard Cribier

**Assesseurs :** Monsieur le Docteur Antoine Mahé  
Monsieur le Professeur Dan Lipsker  
Monsieur le Professeur Bernard Goichot  
Monsieur le Professeur Dominique Stéphane

---

**Adresse de l'auteur :**

12 Rue de l'Epine, 67000 STRASBOURG