



HAL
open science

Calciphylaxie chez des patients non insuffisants rénaux

Anne-Sophie Dillies

► **To cite this version:**

Anne-Sophie Dillies. Calciphylaxie chez des patients non insuffisants rénaux. Dermatologie. 2016. dumas-01468526

HAL Id: dumas-01468526

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01468526>

Submitted on 15 Feb 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**FACULTÉ DE MÉDECINE D'AMIENS
UNIVERSITÉ DE PICARDIE JULES VERNE**

ANNÉE 2016

N°2016-142

**CALCIPHYLAXIE CHEZ DES PATIENTS
NON INSUFFISANTS RÉNAUX**

**THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)**

Présentée et soutenue publiquement

Le 07 Octobre 2016

Par Anne-Sophie DILLIES

PRÉSIDENT DU JURY : Madame le Professeur LOK

MEMBRES DU JURY : Monsieur le Professeur LALAU

Madame le Professeur TESTELIN

Monsieur le Professeur CHATELAIN

DIRECTRICE DE THÈSE : Madame le Docteur LORRIAUX

À ma présidente du jury,

Madame le Professeur Catherine LOK

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Dermatologie-Vénérologie)

Assesseur du 3^{ème} cycle

Chef du Service de Dermatologie

Chef du Pôle des 5 Sens

Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse. Je vous remercie pour la confiance que vous m'avez accordée dans la rédaction de ce travail. Je vous remercie de m'avoir accueillie dans votre service et guidée tout au long de mon internat. Je vous prie d'accepter l'expression de mon plus profond respect et le témoignage de ma sincère reconnaissance.

À mes juges,

Monsieur le Professeur Jean-Daniel LALAU

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Nutrition)

Chef du Service Endocrinologie, maladies métaboliques et nutrition

Pôle « médico-chirurgical digestif, rénal, infectieux, médecine interne et endocrinologie »

(D.R.I.M.E.)

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Honorée de votre présence, je vous remercie sincèrement et vous adresse ici l'expression de ma considération respectueuse.

Madame le Professeur Sylvie TESTELIN

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Chirurgie Maxillo-faciale et Stomatologie)

Chevalier dans l'Ordre de la Légion d'Honneur

Vous m'avez fait l'honneur de vous intéresser à mon travail et d'avoir accepté de juger ma thèse. Je vous en remercie sincèrement et vous adresse ici l'expression de ma considération respectueuse.

Monsieur le Professeur Denis CHATELAIN

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Anatomie et cytologie pathologique)

Vous avez accepté spontanément de juger ce travail. Honorée de votre présence, je vous remercie sincèrement et vous adresse ici l'expression de ma vive reconnaissance.

À ma directrice de thèse,

Madame le Dr Audrey LORRIAUX,

Assistante spécialiste
(Dermatologie-Vénérologie)

Je te remercie d'avoir accepté de m'aider dans ce travail, de m'avoir guidé « sans agressivité » tout au long de sa rédaction, de m'avoir soutenue dans les moments de doute et surtout de m'avoir supportée au quotidien. Au delà d'être ma directrice de thèse, tu es surtout une amie et c'est comme ça qu'on t'aime, ne change rien. Enfin, je suis contente de pouvoir travailler encore quelques mois avec toi à l'hôpital et peut-être davantage, l'avenir nous le dira !

Merci à Thibaut alias Michel et à Ptit chou pour votre patience au moment des corrections !

À mes parents,

Même si maman est partie en cours de chemin et qu'il ne reste que toi papa, mes plus profonds remerciements et mes plus belles pensées sont pour vous, je vous aime. Tout au long de mon cursus, vous m'avez toujours soutenue, encouragée et aidée. Vous avez su me donner l'envie de réussir depuis toujours, même si ces dernières années ont été plus difficiles pour moi. J'aurais tant aimé partager ce moment avec toi maman, tu me manques chaque jour. De là où tu es, je suis sûre que tu es fière de moi, comme papa l'est, et c'est ma plus belle récompense. Je te dédie ce travail.

À mon frère Vincent,

Merci pour ta présence parfois trop lointaine, ton soutien et tous les bons moments passés ensemble mais aussi pour tous ceux à venir avec Laurence et Ariane.

À ma tatie et mon tonton,

Vous m'avez tant apporté ces dernières années. Je ne vous remercierai jamais assez pour le soutien permanent que vous m'apportez, pour votre bienveillance, pour les heures passées au téléphone avec tatie et pour tout le reste. Ma vie ne serait pas la même sans vous. Tout simplement, je vous aime.

À ma famille,

Merci pour votre soutien au cours de ces longues années d'étude. J'ai une pensée particulière pour Mamie Geneviève qui aurait aimé me voir devenir « docteur » et qui me manque...

À Marilou, Popo et PA, Zaza et Vévé,

Merci mes soeurette et mon beau-frère pour tout ce que vous m'apportez au quotidien, pour votre soutien dans les moments plus difficiles mais aussi pour tous les bons moments qu'on a passé, qu'on passe et qu'on passera ensemble. Heureusement que Marilou est là pour nous faire manger des pâtes, ça nous a sans doute permis d'arriver jusqu'au bout de nos études!!! Je vous aime.

Comme le dit si bien Zaza, je suis la 4^{ème} fille de la famille et ne suis pas prête de perdre la recette des mojitos!!! Je vous adore.

À Cécile,

La seule anesthésiste qui n'aime ni coca ni café...mais je l'aime quand même !!! Thomas a intérêt à prendre soin de toi ma petite Douguette...

À tous mes amis,

Pour tous les bons moments partagés, merci d'être là.

À mes co-internes, mes co-internes devenues mes chefs et mes anciennes chefs,

Merci pour tous ces bons moments passés ensemble durant ces années et pour votre bonne humeur.

À mes copines dermato de Rouen : Miloche, Chacha et Fona327

Vous avez fait de mes 6 mois d'interchu un souvenir inoubliable!!! Merci pour votre bonne humeur permanente et aussi pour votre soutien durant cette année de rédaction...Vous êtes au top, ne changez surtout pas. Merci Miloche pour la relecture de ma thèse et Fonah pour la correction de mon anglais !!

À toute l'équipe de dermatologie d'Amiens,

Merci pour toutes ces années passées ensemble et pour votre bonne humeur... Mention particulière pour Patricia alias M'man et Laurence pour m'avoir supportée tout autant que mes blagues...

À toute l'équipe de la VdV,

Merci pour toutes vos petites attentions à mon égard. Un vrai plaisir de travailler pour et avec vous !!!

Aux labos (Mathilde, Stéphanie, Fabienne, Bertrand, Diane, Sandie et Greg, Edwige, Laurence...)

Merci pour votre bonne humeur, votre gentillesse et votre soutien tout au long de l'internat !

À tous ceux que j'ai oubliés.

ABREVIATIONS

AC : Artériopathie calcifiante

Ac : Anticorps

ACNU : Artériopathie calcifiante non urémique

ACU : Artériopathie calcifiante urémique

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ATCD : Antécédent

AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs

AVK : Anti-vitamine K

CHU : Centre hospitalier universitaire

FdRCV : Facteurs de risque cardiovasculaire

GAD : Groupe d'AngioDermatologie

HBPM : Héparine de bas poids moléculaire

HD : Hémodialyse

HNF : Héparine non fractionnée

IMC : Indice de masse corporelle

IPS : Index de pression systolique

IRC : Insuffisance rénale chronique

NACO : Nouvel anticoagulant oral

OR : Odd ratio

PNN : Polynucléaire neutrophile

PTH : Hormone parathyroïdienne

Sexratio H/F : sexratio Homme/Femme

SFD : Société Française de Dermatologie

TPN : Pressothérapie négative

TSS : Thiosulfate de sodium

SOMMAIRE

I. INTRODUCTION	17
II. LA CALCIPHYLAXIE	18
A. EPIDEMIOLOGIE	18
B. FACTEURS DE RISQUE	18
C. PHYSIOPATHOLOGIE	19
D. DIAGNOSTIC DE LA CALCIPHYLAXIE	20
1. SIGNES CLINIQUES	20
2. SIGNES HISTOLOGIQUES	23
3. SIGNES RADIOLOGIQUES	25
4. EXPLORATIONS BIOLOGIQUES	26
E. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	27
1. AU STADE DE LIVEDO	27
2. AU STADE DE LESIONS D'HYPODERMITES	27
3. AU STADE DE LESIONS ULCEREES	30
F. TRAITEMENTS	32
1. TRAITEMENT DES FACTEURS ETIOLOGIQUES/FACTEURS DE RISQUE	32
2. TRAITEMENT LOCAL	33
3. TRAITEMENTS SYSTEMIQUES A VISEE ETIOLOGIQUE	35
G. PRONOSTIC	37
III. MATERIEL ET METHODES	38
A. TYPE DE L'ETUDE ET MODALITE DE RECRUTEMENT	38
B. CRITERES D'INCLUSION ET DE NON-INCLUSION	38
1. CRITERES D'INCLUSION	38
2. CRITERES D'EXCLUSION	39
C. DEROULEMENT DE L'ETUDE	39
IV. PRESENTATION DES OBSERVATIONS	41
A. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES	41
B. COMORBIDITES, MALADIES ASSOCIEES, TRAITEMENTS ASSOCIES	41
C. DESCRIPTION CLINIQUE	44
1. FACTEURS DECLENCHANTS	44
2. DESCRIPTION DES LESIONS CUTANEEES	44
D. DESCRIPTION HISTOLOGIQUE	48

E.	DESCRIPTION RADIOLOGIQUE	50
F.	EXPLORATIONS BIOLOGIQUES	50
G.	TRAITEMENTS PROPOSES	53
H.	EVOLUTION	56
V.	DISCUSSION	57
A.	ANALYSES DE NOS OBSERVATIONS	57
1.	COMPARAISON DES DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES, DES FACTEURS DE RISQUE ET DES SIGNES CLINIQUES PAR RAPPORT AUX CAS ET SERIES DE CAS PUBLIES D'ACU ET D'ACNU.....	57
2.	COMPARAISON DES DONNEES BIOLOGIQUES ET HISTOLOGIQUES PAR RAPPORT AUX CAS ET SERIES DE CAS PUBLIES D'ACU ET D'ACNU.	60
3.	ANALYSE DES TRAITEMENTS ET DU PRONOSTIC DE NOS PATIENTS	62
B.	NOUVELLE APPROCHE PHYSIOPATHOLOGIQUE	65
1.	CALCIFICATIONS VASCULAIRES	65
2.	MECANISME DE THROMBOSE VASCULAIRE	67
3.	PHYSIOPATHOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE DE CALCIPHYLAXIE	68
C.	LIMITES DE L'ETUDE.....	69
VI.	CONCLUSION	70
ANNEXE 1	71
ANNEXE 2	73
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	76
RÉSUMÉ	80

I. Introduction

L'artériopathie calcifiante ou calciphylaxie (AC) est une pathologie sévère et de mauvais pronostic.(1) Elle est principalement rencontrée chez des patients insuffisants rénaux chroniques (IRC), en particulier hémodialysés (HD), où elle est nommée artériopathie calcifiante urémique (ACU).

Le terme de calciphylaxie a été utilisé par Hans Selye pour la première fois en 1961. Lors d'expérimentations animales, il a réussi à provoquer des nécroses cutanées extensives par dépôts calciques vasculaires et tissulaires lors d'exposition à des agents « sensibilisants » (dérivés de la vitamine D, hormone parathyroïdienne (PTH), sels de calcium, insuffisance rénale par néphrectomie) et un facteur « précipitant » (traumatismes, injections, prises de glucocorticoïdes). Ce terme de calciphylaxie désigne les dépôts calciques tissulaires en particulier hypodermiques (panniculite calcifiante) et vasculaires (artériopathie calcifiante), le plus souvent associés.

La calciphylaxie correspond à une microangiopathie artériolaire thrombosante cutanée. Pendant une longue période silencieuse, il se produit une diminution de la lumière des artérioles dermiques et hypodermiques en rapport avec de fins dépôts calciques dans leur media associés à une hyperplasie de leur intima. Puis à la faveur d'un événement déclenchant, l'ischémie cutanée s'installe et provoque de larges nécroses cutanées.

En l'absence de traitement, le pronostic est sombre en raison, d'une part, de l'extension rapide des zones nécrotiques cutanées et, d'autre part, en raison du risque de complications notamment infectieuses.

Cette pathologie est également décrite de façon plus rare chez des patients non insuffisants rénaux où elle est alors nommée calciphylaxie non urémique ou artériopathie calcifiante non urémique (ACNU). En 2008, une revue de la littérature des cas d'ACNU a été publiée mais de nombreuses données étaient manquantes.(2)

Nous avons donc décidé dans la première partie de faire un rappel sur la calciphylaxie du patient insuffisant rénal et non insuffisant rénal. Dans la deuxième partie, nous étudierons les données épidémiologiques, cliniques et paracliniques des cas d'ACNU ayant été pris en charge par les membres du Groupe d'Angiodermatologie (GAD). Nous comparerons nos données à celles déjà publiées et enfin nous discuterons les différentes hypothèses physiopathologiques permettant d'expliquer la survenue d'AC dans ce contexte particulier de non insuffisance rénale.

II. La calciphylaxie

A. *Epidémiologie*

D'après la littérature, la prévalence de l'ACU chez les hémodialysés est de 1 à 4% et son incidence pour cette même population est évaluée à 4,7 pour 1 000 000, données issues d'une étude française martiniquaise et standardisées sur la population mondiale.(3) Il existe une nette prédominance féminine de cette pathologie avec un sexratio H/F à 0,2. L'âge moyen de survenue de la calciphylaxie chez le patient insuffisant rénal est de 59 ans.(1) Chez ces patients, les lésions de calciphylaxie surviennent après une durée médiane de dialyse de 80[41-209] mois.(4) La mortalité est rapportée à de 40% à 80% selon les séries.(3,5)

D'après une revue systématique de la littérature de cas d'ACNU publiée en 2008 rapportant 36 cas, les diagnostics d'ACNU semblent en augmentation avec 16 cas sur la période 1956-2000, 12 cas sur la période 2001-2005 et 8 cas sur la période 2006-2007.(2) Il n'y a pas de données de prévalence ou d'incidence concernant l'ACNU. De plus, la plupart des cas, isolés, ne sont pas rapportés dans la littérature ou même non diagnostiqués car sa survenue chez le patient non insuffisants rénal est souvent méconnue.

L'ACNU est décrite à tout âge allant de 15 à 82 ans dans la revue de Nigwekar retrouvant une nette prédominance féminine de la pathologie avec 27 femmes pour 9 hommes (sexratio H/F à 0,33). Le décès survient dans 52% des cas causé par des complications infectieuses avec survenue de choc septique à porte d'entrée cutanée dans 50% des cas.(2)

B. *Facteurs de risque*

Même s'il est difficile de faire la différence entre facteurs de risque et facteurs étiologiques, ils sont nombreux à être décrits en association à l'AC.

Dans les études de cas et les séries concernant les patients atteints d'ACU, les facteurs de risque rapportés sont : le sexe féminin, l'obésité, la prise de corticoïdes systémiques, un produit phosphocalcique supérieur à $6\text{mmol}^2/\text{l}^2$, l'hypoalbuminémie, l'hyperphosphorémie et la prise d'anti-vitamine K (AVK). Les autres facteurs de risque signalés dans ce cadre comprennent le diabète sucré, l'administration de sels de calcium et de vitamine D, l'hypercoagulabilité (déficit en protéines C et S) et les traumatismes répétés. (1,5,6)

La population de patients atteints d'ACNU étant restreinte, les facteurs de risque n'ont jamais été prouvés statistiquement à travers des études cas-témoins. Dans la littérature, il semble y avoir une nette prédominance chez les femmes caucasiennes. L'hyperparathyroïdie primaire, la cirrhose hépatique, l'obésité, les cancers, les connectivites et l'utilisation de corticoïdes systémiques sont les facteurs de risque les plus fréquemment rapportés pour l'ACNU. (2,7-9)

C. *Physiopathologie*

La physiopathologie de la calciphylaxie n'a pas encore été clairement élucidée. Le modèle d'Hans Selye semble maintenant abandonné et de nouvelles hypothèses physiopathologiques sont avancées depuis une dizaine d'année. Il semblerait qu'une calcification des artéριοles dermiques et hypodermiques soit la première étape et la condition nécessaire à la survenue ultérieure des lésions nécrotiques par thromboses des petites artéριοles.(10) En effet, lors de l'examen histopathologique d'une plaque entière d'AC incluant nécrose centrale et lésions livédoïdes périphériques, il est constaté au centre de la plaque la présence de calcifications sous-intimales et de thrombi vasculaires, alors qu'en périphérie, il n'est retrouvé que des calcifications sous-intimales. Ce phénomène laisse à penser que ces calcifications sont à l'origine de la maladie. La physiopathologie repose donc sur ce mécanisme de calcification des artéριοles entraînant une réduction de la lumière vasculaire avec un risque de thrombose et d'ischémie tissulaire conduisant à de la nécrose. Il y aurait donc une phase silencieuse avec apparition des calcifications puis une phase symptomatique avec apparition des lésions cutanées nécrotiques par ischémie.

En ce qui concerne la phase silencieuse, la publication de plus de 30 cas de calciphylaxie survenue chez des patients non insuffisants rénaux sans anomalie du métabolisme phosphocalcique et avec une PTH normale va à l'encontre d'une responsabilité exclusive des troubles du métabolisme phosphocalcique.(2) Il s'agit probablement d'un mécanisme actif à médiation cellulaire proche de l'ostéogénèse, faisant intervenir de nombreux facteurs pro-calcifiants (RANKL, BMP-2, cytokine pro-inflammatoire,...) avec un déficit des facteurs inhibant la calcification (protéines Gla, fétuine A...).(11)

La phase symptomatique serait déclenchée par un ou plusieurs facteurs locaux et/ou généraux (traumatisme local, bas débit, etc.), introduction d'un traitement AVK, hypercoagulabilité, etc. entraînant les phénomènes de thrombose.

Dans la discussion de ce travail, nous développerons les dernières hypothèses physiopathologiques.

D. Diagnostic de la calciphylaxie

Le diagnostic de calciphylaxie repose sur un faisceau d'arguments cliniques et histologiques dans un contexte évocateur après avoir éliminé les diagnostics différentiels. L'aspect de l'AC semble identique chez les patients qu'ils soient insuffisants rénaux ou non.

1. Signes cliniques

La calciphylaxie se caractérise par la survenue de nodules ou de plaques érythémato-violacées (figure 1), infiltrées, hyperalgiques, inflammatoires de localisation sous-cutanée et cutanée dont la taille varie de quelques centimètres à plus de dix centimètres.



Figure 1 : plaque érythémato-violacée de la racine de la cuisse droite.

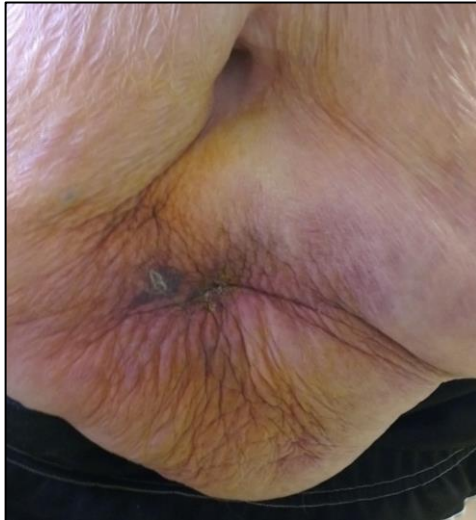


Figure 2 : plaque érythémato-violacée abdominale avec évolution livédoïde et nécrotique.

Rapidement, ces plaques évoluent vers des ulcérations nécrotiques creusantes, irrégulières, entourées d'un livedo purpurique (figure 2). La nécrose évolue de proche en proche en surface mais également en profondeur aboutissant à des lésions délabrantes pouvant aller jusqu'à l'hypoderme réalisant de véritables tableaux de dermo-hypodermite nécrosante.

Les lésions sont le plus souvent multifocales et bilatérales. Il est le plus souvent décrit deux types d'atteintes :

- *Une forme proximale* de pronostic plus sévère, atteignant les zones adipeuses du tronc (abdomen, les seins, les flancs) mais aussi les cuisses avec une extension profonde de la nécrose (figures 3 et 4).
- *Une forme distale* de pronostic moins sévère localisée au niveau des membres supérieurs et surtout inférieurs, entraînant au niveau des jambes de véritables ulcères nécrotiques ou des nécroses des extrémités, d'autant plus si les patients sont artéritiques (figure 5). Cette forme pose des difficultés de diagnostics différentiels avec les ulcères artériels et avec les lésions d'angiodermite nécrotique.



Figure 3 : évolution nécrotique creusante et délabrante des lésions de la cuisse et de l'abdomen (même patiente que figure 2).



Figure 4 : plaque ulcérée et nécrotique de la région aréolo-mamelonnaire.



Figure 5 : lésions livédoïdes, nécrotiques et ulcérées de l'ensemble de la jambe d'AC.

2. Signes histologiques

La réalisation d'une biopsie cutanée profonde, emportant l'hypoderme, est un élément nécessaire au diagnostic de calciphylaxie. Des faux négatifs sont possibles, d'autant plus que la biopsie n'aura pas été assez profonde. Il semble que la biopsie soit surtout utile au début de la maladie, lors du stade de nodules infiltrés douloureux mais elle expose, en revanche, à l'apparition d'une ulcération au niveau de la zone biopsiée.(12) La biopsie permettrait à ce stade de visualiser les dépôts calciques artériolaires.

En cas de suspicion d'ACU ou ACNU, il faut demander la coloration de Von Kossa pour avoir une coloration noire spécifique des dépôts calciques (figures 6 et 7).

L'histologie caractéristique associe des calcifications segmentaires ou circonférentielles de la media des artérioles dermiques et/ou hypodermiques. Il est également retrouvé une hyperplasie intimale et des lésions de panniculite (adiponécrose). Il est fréquent de retrouver des calcifications extravasculaires, en particulier au niveau de l'hypoderme qu'elles soient inter ou

intra-adipocytaires. Des images de thromboses sont parfois observées mais non systématiques.(13,14)

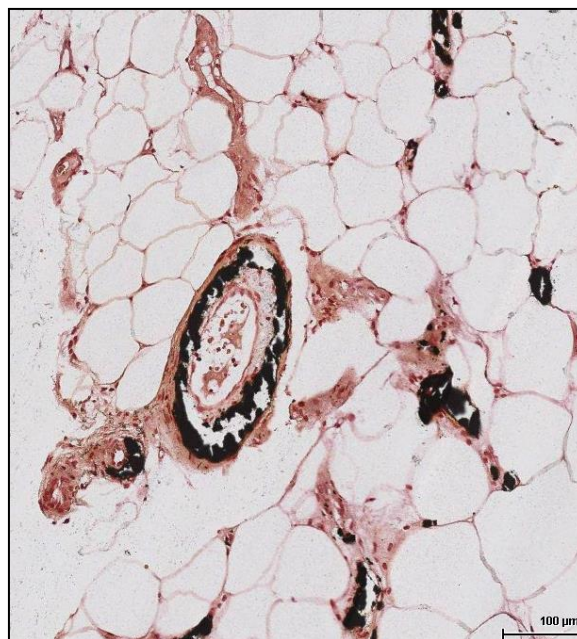


Figure 6 : calcifications artériolaires hypodermiques. Coloration de Von Kossa (x400).

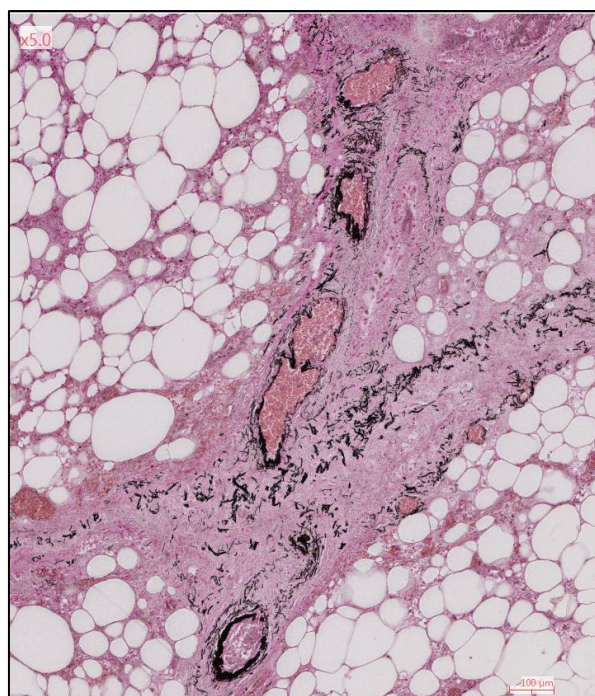


Figure 7 : calcifications des artérioles de moyen calibre et présence de calcifications allongées dans les septa fibreux hypodermiques. Coloration de Von Kossa (x200).

L'ensemble de ces signes histologiques n'est pas pathognomonique de la calciphylaxie. C'est l'association de ces critères anatomopathologiques aux signes cliniques dans un contexte évocateur qui permet de poser le diagnostic.(15)

3. Signes radiologiques

La radiographie standard, réalisée pour visualiser les tissus mous, peut mettre en évidence plusieurs types de calcifications. Les calcifications des artères de gros calibre correspondent le plus souvent aux lésions de médiocalcose de Mönckeberg (patients diabétiques et/ou hémodialysés). Les calcifications tissulaires en particulier de l'hypoderme sous la forme de lésions opaques réticulo-nodulaires correspondent, elles, aux lésions de panniculite calcifiante.

En présence d'une AC, les lésions visualisées sont de fins dépôts calciques des vaisseaux sous-cutanés de diamètre inférieur à 0,5mm (figure 8). Les dépôts sont disposés en réseaux arborés diffus et fins pouvant s'étendre jusqu'au derme et correspondant aux calcifications artériolaires avec une spécificité proche de 90% mais une faible sensibilité de 54%. Ces données ont été rapportées d'après l'étude d'une série de 29 cas d'ACU.(16) L'absence de lésions radiologiques n'élimine donc pas le diagnostic.

Le plus souvent, un examen écho-doppler artériel est également réalisé si les lésions siègent sur les membres inférieurs avec calcul des index de pressions systoliques pour rechercher une artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) associée.

Certains auteurs recommandent la réalisation de scintigraphie au Technétium 99m pour mettre en évidence des calcifications vasculaires ou extravasculaires de tous les organes. Cet examen est rarement réalisé en pratique courante car peu accessible et coûteux alors que l'évolution clinique, la biopsie cutanée et les examens radiologiques sont le plus souvent suffisants pour poser le diagnostic d'AC.(5)



Figure 8 : radiographie de profil de la jambe montrant de fines calcifications tissulaires sous-cutanées.

4. Explorations biologiques

Il n'existe pas d'examen biologique spécifique de la calciphylaxie qu'elle survienne chez l'insuffisant rénal ou non.

Le bilan phosphocalcique avec dosage de la calcémie, phosphorémie et PTH est indispensable ainsi que le dosage de la vitamine D. Il faut également rechercher une insuffisance rénale qui serait méconnue.

Le bilan biologique permet aussi d'éliminer des diagnostics différentiels et de rechercher des pathologies associées ainsi que des facteurs prédisposants avec notamment la recherche de cancers solides ou hémopathies, de maladies auto-immunes en fonction du contexte.(2,14,17)

Il faut rechercher des facteurs prothrombotiques en fonction des antécédents du patient (protéines C et S au minimum en dehors d'une anticoagulation) car ceux-ci peuvent aggraver ou déclencher des nécroses.

Le bilan auto-immun comprend la recherche des anticorps anti-nucléaires (AAN), le dosage du facteur rhumatoïde, l'électrophorèse des protéines sériques, la recherche d'anticoagulant circulant et les dosages des anticorps (Ac) anti-phospholipides, des Ac anti-cardiolipines, des Ac anti-béata 2 GP1, de la cryoglobulinémie, du cryofibrinogène, des ANCA.

Il faut réaliser également un bilan standard pour rechercher d'autres facteurs associés mais aussi évaluer le terrain avec un bilan nutritionnel, un bilan hépatique et lipidique.

E. Diagnostic différentiel

1. Au stade de livedo

Les autres causes de livedo sont multiples mais ne posent généralement pas de problème de diagnostic différentiel puisque le plus souvent, le terrain est très différent. C'est le cas des livedos réticulés comme les livedos de stase ou sur bas débit circulatoire. Il faut aussi évoquer les diagnostics différentiels des livedos ramifiés survenant dans des contextes emboliques (emboles de cholestérol, myxome de l'oreillette), thrombotiques (syndrome des anti-phospholipides) et d'artériopathies (vascularite comme la périartérite noueuse...).

2. Au stade de lésions d'hypodermes

Il faut éliminer à ce stade les autres causes d'hypodermes.(18)

- **érythème noueux** : lésions hypodermiques à type de noues douloureuses prédominantes aux membres inférieures mais pouvant remonter sur les cuisses. Ces lésions sont le plus souvent douloureuses et mesurent quelques centimètres. Elles évoluent en une dizaine de jours selon les stades de la biligénèse. Le plus souvent, cette pathologie touche les adultes jeunes et s'accompagne de fièvre et d'arthralgies. Il faut alors éliminer une streptococcie, une yersiniose, une sarcoïdose, une tuberculose, une entéropathie, une cause médicamenteuse... (figure 9)



Figure 9 : noures d'érythème noueux de la jambe.

- **cytostéatonécrose nodulaire de cause pancréatique** : éruption de nodules ou de plaques inflammatoires dermo-hypodermiques pouvant évoluer vers la fistulisation et l'émission de graisse liquéfiée. L'atteinte cutanée prédomine aux zones de décubitus (mains, membres inférieurs) par stase sanguine secondaire à l'érosion de la paroi vasculaire par les enzymes (lipase circulante). L'évolution laisse des dépressions cupuliformes. Elle touche le plus souvent les hommes entre 40 et 70 ans. Elle s'accompagne le plus souvent de fièvre, d'arthralgies, de douleurs osseuses des extrémités et d'anomalies du bilan pancréatique. Elle peut révéler une pathologie pancréatique.

- **panniculites par déficit en α 1-antitrypsine** : nodules très inflammatoires ayant souvent une évolution liquéfiante. La nécrose est généralement dermique et hypodermique fusant dans les septa interlobulaires et dans les lobules graisseux, ce qui explique la liquéfaction et la fistulisation fréquentes et le risque de manifestations létales.

- **maladie de Weber-Christian** : apparition sans prodromes de noures de grandes tailles, souvent supérieures à 5 cm, prédominant dans les régions à pannicule graisseux abondant, les mollets, les cuisses, les fesses, l'abdomen, la face postérieure des bras. Ces noures sont profondes, sensibles à la palpation, mal limitées, chaudes, peu nombreuses, pouvant, dans un territoire, confluer en un grand placard inflammatoire. Elle survient le plus souvent chez la femme de 40-50 ans avec fièvre, arthralgies, douleurs abdominales et thoraciques pouvant

traduire une extension de la panniculite à la graisse périrénale, mésentérique ou sous-pleuro-péricardique. La physiopathologie de la maladie de Weber-Christian n'est pas connue et cette pathologie est considérée comme idiopathique.

- panniculite physique (a frigore ou traumatique) : nodules ou plaques hypodermiques qui apparaissent après des traumatismes répétés ou une exposition au froid sans signes généraux associés.

- vasculites nodulaires type érythème induré de Bazin : nodules fermes, peu inflammatoires, cyanotiques, adhérents à la surface cutanée des tiers inférieurs des jambes au niveau des mollets. Cette affection touche surtout les femmes adultes avec une surcharge pondérale et une insuffisance veineuse chronique. Les nodules involuent spontanément en laissant une zone indurée ou peuvent rarement s'ulcérer et laisser une cicatrice. Son étiologie est fréquemment discutée puisque certains l'attribuent à un mécanisme immuno-allergique avec thrombose et d'autres à la tuberculose puisque des granulomes tuberculoïdes avec nécrose caséuse sont parfois visualisés à l'histologie.

- panniculites associées aux vascularites ou aux connectivites : s'accompagnent le plus souvent d'ulcération nécrotique et le terrain est déjà connu. La biopsie cutanée et le bilan biologique permettent le plus souvent de faire le diagnostic. On les rencontre dans les périartérites noueuses, la polyarthrite rhumatoïde ou encore dans le lupus.

- panniculites infectieuses : elles sont rares, surtout dues à des mycobactéries atypiques par inoculation directe. C'est souvent l'examen histologique qui permet d'orienter le diagnostic et la culture bactériologique qui le confirme. Encore plus rarement, les lésions peuvent être dues à une dissémination sporotrichoïde des mycobactéries notamment en cas d'immunodépression. C'est sur ce terrain également que peuvent se voir les panniculites bactériennes à *Haemophilus influenzae*, à *Pseudomonas aeruginosa*, à Staphylocoque, à Streptocoque et à *Neisseria meningitidis*.

3. Au stade de lésions ulcérées

Ce stade des lésions ulcérées pose principalement une difficulté diagnostique lorsque les lésions de calciphylaxie sont distales, localisées sur les membres inférieurs. Les 2 principaux diagnostics différentiels alors évoqués sont les ulcères artériels et les angiodermes nécrotiques décrits ci-dessous.

- ulcères artériels : ulcération douloureuse nécrotique creusante avec possible mise à nu des tendons. L'examen écho-doppler artériel avec mesure des index de pressions systoliques permet le diagnostic montrant une artériopathie oblitérante des membres accessibles ou non à une revascularisation (figure 10).



Figure 10 : ulcère artériel nécrotique de la jambe.

- angioderme nécrotique : ulcération fibrino-nécrotique d'installation brutale, hyperalgique, de taille variable, superficielle, avec bords livédoïdes souvent secondaire à un traumatisme même minime, souvent précédée d'une plaque érythémato-purpurique. Elle touche les membres inférieurs et survient le plus souvent chez les femmes de plus de 60 ans, aux antécédents d'HTA et/ou de diabète. Il n'y a pas de lésion d'hypodermite associée. La physiopathologie est mal élucidée (figure 11). La biopsie cutanée met en évidence une vasculopathie des vaisseaux de moyen et petit calibre, correspondant à une fibrose hyaline sous-endothéliale et une microangiopathie des capillaires.



Figure 11 : lésions d'angiodermite ulcéro-nécrotique des membres inférieurs.

- **vasculite nécrosante** : les ulcérations surviennent souvent chez des patients avec un terrain particulier déjà connu. Elles débutent souvent par un purpura qui devient nécrotique. Les biopsies cutanées avec réalisation d'immunofluorescence directe et le bilan biologique permettent de faire le diagnostic.

- **nécrose aux anticoagulants** : apparition de plaques inflammatoires devenant ecchymotiques, puis nécrotiques ; elles siègent surtout dans les zones avec un pannicule adipeux important (cuisses, abdomen) ; elles surviennent peu de temps après l'introduction du traitement et sont dues à une chute rapide du taux de protéines C ou S, chez des patients ayant un déficit congénital ou acquis. Elle peut également survenir après introduction d'héparine avec la classique thrombopénie induite par héparine pouvant donner des accidents thrombotiques viscéraux graves et nécroses cutanées si le traitement n'est pas interrompu rapidement.

- **pyoderma gangrenosum** : lésions appartenant au spectre des dermatoses neutrophiliques. La lésion débute par une pustule ou un nodule avec apparition par la suite d'une ulcération avec perte de substance extensive centrifuge augmentant progressivement de taille. L'ulcération est entourée d'un halo érythémateux et limitée par un bourrelet périphérique bleu violacé, à surface parfois décollée, creusée de clapiers purulents. Les ulcérations, uniques ou multiples, siègent préférentiellement sur les membres inférieurs et le tronc, la douleur est variable (figure 12).



Figure 12 : pyoderma gangrenosum ulcéré avec clapiers purulents.

F. Traitements

Le traitement de la calciphylaxie n'est actuellement pas standardisé étant donné le faible nombre de malades mais repose sur les données de la littérature. Aucun traitement n'a d'AMM dans cette indication. Il requiert avant tout une prise en charge multidisciplinaire avec l'utilisation de plusieurs axes thérapeutiques afin notamment d'initier un traitement étiologique si possible, de corriger les facteurs de risque associés ou aggravants, de réaliser des soins locaux des ulcérations et de lutter contre les facteurs retardant la cicatrisation.(19)

Le traitement des patients atteints d'ACNU est superposable à celui des patients atteints d'ACU. La différence de prise en charge entre ACU et ACNU concerne la gestion de l'insuffisance rénale, le plus souvent au stade d'IRC terminale (76% des cas d'ACU(1)), avec augmentation du nombre de séances hebdomadaires de dialyse et adaptation des bains de dialyse pour faire baisser le produit phosphocalcique.(20)

1. Traitement des facteurs étiologiques/facteurs de risque

Il convient de prendre en charge les facteurs étiologiques en initiant des traitements spécifiques notamment en cas d'hyperparathyroïdie primaire, en introduisant le plus souvent un traitement

médical initialement par calcimimétique (cinacalcet) puis envisager une chirurgie de parathyroïdectomie en cas d'échec. Il faut entreprendre des traitements spécifiques de chacune des étiologies possibles : néoplasies, connectivites, cirrhose alcoolique, diabète, etc.

Concernant les facteurs de risque, il faut les contrôler :

- arrêter les AVK quand cela est possible ou les remplacer par des injections d'héparine dans des zones indemnes de lésions d'AC ou encore par un nouvel anticoagulant oral (NACO) et réaliser une supplémentation en vitamine K. Les AVK sont suspectés d'être des traitements procalcifiants.(21)
- contrôler la glycémie et équilibrer le diabète.
- arrêter les suppléments en vitamine D et en sels de calcium.
- limiter les traumatismes locaux au maximum avec l'arrêt des injections sous-cutanées quand cela est possible ou faire les injections dans des zones à distance des lésions.
- règles hygiéno-diététiques avec régime adapté en cas de dénutrition.

2. Traitement local

Les soins locaux sont aspécifiques mais essentiels. Ils doivent comporter un nettoyage abondant, une détersion de la nécrose indispensable pour obtenir un bourgeonnement et espérer une cicatrisation. L'importance des complications septiques, de par leur fréquence et leur gravité, rend primordiale la cicatrisation des lésions cutanées. Le maintien d'un état nutritionnel satisfaisant et la mobilisation des patients sont bien sûrs un prérequis nécessaire pour l'obtention de la cicatrisation.

Il existe une grande controverse concernant la détersion de la nécrose. Certains auteurs conseillent un **débridement chirurgical** agressif des tissus dévitalisés pour la prévention des infections. Weenig *et al.* retrouvent une espérance de vie à un an de 61,6% pour les patients ayant eu une détersion chirurgicale contre 27,4% pour ceux qui n'en ont pas eu, sur une série de 64 cas d'ACU.(1) A l'inverse, d'autres auteurs recommandent des méthodes de **détersions non traumatiques** (enzymatique, chimique, mécanique) afin d'éviter une lésion tissulaire locale qui pourrait être à l'origine d'une aggravation des lésions de calciphylaxie.(22,23)

La détersion des ulcérations de calciphylaxie est difficile, d'abord parce que les traumatismes doivent être évités, et, deuxièmement, en raison de la nature très douloureuse de ces lésions difficilement contrôlée malgré des analgésiques puissants, l'application d'anesthésiques locaux et l'inhalation de gaz équimolaire de protoxyde d'azote et d'oxygène (Kalinox[®]) au moment de la réfection des pansements.

Il existe également quelques publications sur l'utilisation de la **pressothérapie négative** dans cette indication (TPN).(7,24) Cette technique permet d'optimiser la détersion des ulcérations. Par un système de pansement occlusif, une dépression sur la plaie grâce à un système aspiratif est créée permettant d'obtenir plus rapidement un tissu de granulation favorisant la cicatrisation. Ce type de pansement est maintenu pendant plusieurs jours en place puisque le système aspire les exsudats évitant ainsi un changement trop fréquent des pansements chez ces patients extrêmement douloureux. Il permet également de diminuer le risque d'infection, qui reste la principale cause de décès.

Le recours à la **larvothérapie** a été rapporté pour des patients chez qui la douleur était incontrôlable, ne permettant aucune détersion (figure 13). Les larves, *Lucilia sericata*, produisent différentes enzymes (trypsine, carboxypeptidase ou leucinaminopeptidase) permettant une liquéfaction des tissus nécrotiques et donc une détersion atraumatique.(25,26)

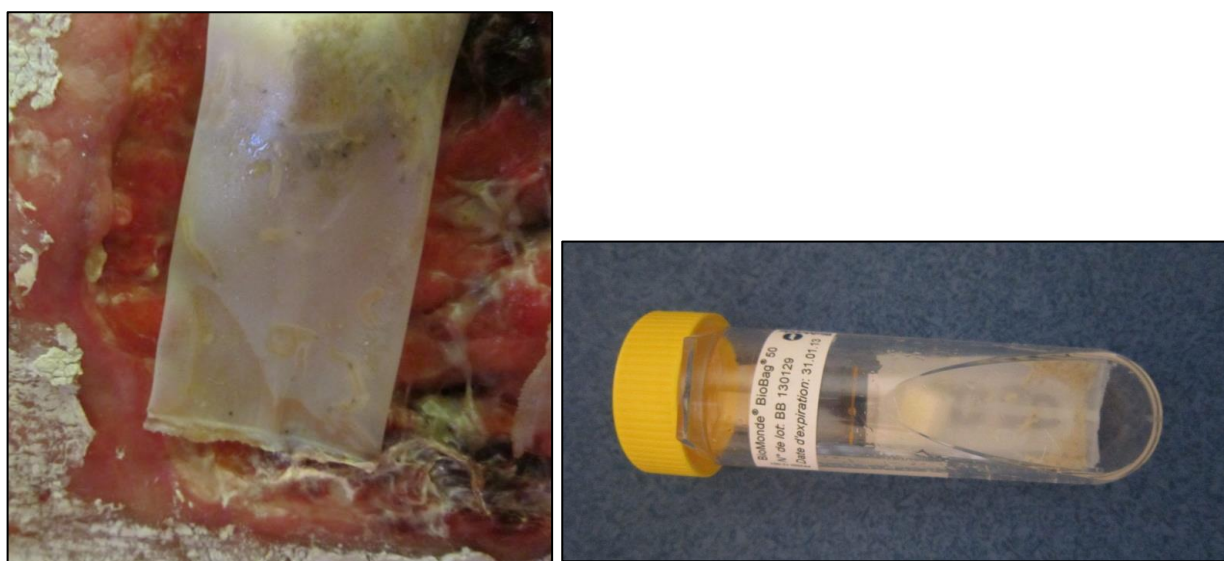


Figure 13 : pansements contenant les larves déposés directement sur les ulcérations.

3. Traitements systémiques à visée étiologique

Il y a plusieurs options thérapeutiques dans la calciphylaxie comprenant le thiosulfate de sodium intraveineux (TSS), les bisphosphonates et les calcimimétiques. Ces traitements sont aussi bien utilisés chez le patient insuffisant rénal ou non.(19) Aucun d'entre eux n'a été évalué par des essais contrôlés randomisés. Le traitement le plus utilisé chez les insuffisants rénaux est le TSS au cours des séances de dialyse.

Il existe peu de données au sujet de ces traitements pour la calciphylaxie du non insuffisant rénal, mais Ning *et al.* ont récemment examiné les cas de six cas pour lesquels le TSS était efficace.(27)

a) Le thiosulfate de sodium (TSS)

Il s'agit d'un chélateur des ions calciques permettant la formation de thiosulfate de calcium en dissociant les sels de calcium tissulaires et vasculaires qui sont par la suite éliminés par voie rénale ou par la dialyse. Il induit une augmentation de la production de monoxyde d'azote par les cellules endothéliales permettant une vasodilatation pouvant expliquer une décroissance des douleurs et l'amélioration de la pression transcutanée en oxygène après traitement. Enfin, il possède une action antioxydante en agissant sur les radicaux oxygénés.(14,27)

Il s'administre par voie veineuse à raison de 25g, 3 fois par semaine jusqu'à 2 mois après la cicatrisation. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des maux de tête, des troubles digestifs avec nausées et une surcharge en sodium. L'effet indésirable le plus néfaste est la survenue possible d'une acidose métabolique par production d'acide thiosulfurique corrigée par l'apport de bicarbonate de sodium. Il peut induire des hypocalcémies biologiques pouvant devenir symptomatiques.(19)

b) Les bisphosphonates

L'usage des bisphosphonates dans le traitement de la calciphylaxie a été suggéré au travers de plusieurs publications récentes.(7,19,28) Ce sont des analogues des pyrophosphates, inhibiteurs du calcium. Ils sont capables d'inhiber la cristallisation de l'hydroxyapatite au niveau des cellules musculaires lisses des parois artérielles, d'inhiber l'action des ostéoclastes et de limiter la formation tissulaire des cristaux phosphocalciques. Ils auraient de plus une action anti-

inflammatoire en réduisant la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires et en inhibant l'action des macrophages localement.(29)

Les effets indésirables des bisphosphonates comprennent hypocalcémie, hypophosphatémie, hypomagnésémie, fièvre, réaction au site d'injection avec des formes intraveineuses et ostéonécrose de la mâchoire.(19)

Les bisphosphonates les plus souvent utilisés sont le pamidronate (Aredia®), l'alendronate (Fosamax®, Fosavance®) et le risédronate (Actonel®).(29)

Comme pour le TSS, l'utilisation des bisphosphonates dans la calciphylaxie n'est pas évaluée par des essais contrôlés randomisés.

c) Les calcimimétiques (cinacalcet)

Ce sont des activateurs des récepteurs du calcium des parathyroïdes, induisant une baisse de la sécrétion de PTH. Son usage est rapporté dans la littérature, mais n'a fait l'objet d'aucune évaluation dans un essai thérapeutique randomisé. Il est souvent rapporté pour le traitement des hyperparathyroïdies secondaires à l'insuffisance rénale et serait une alternative à la chirurgie.

L'efficacité sur la calciphylaxie est difficile à évaluer puisque certains auteurs rapportent une bonne efficacité et d'autres, à l'inverse, une aggravation des lésions.(19,30) Un cas de calciphylaxie sans insuffisance rénale et sans hyperparathyroïdie a été publié rapportant l'efficacité du cinacalcet.(31)

d) L'oxygénothérapie hyperbare

Son utilisation est rapportée dans quelques séries de cas de calciphylaxie, uniquement chez des patients insuffisants rénaux. Elle semble donner de bons résultats mais les séries rapportées concernaient surtout des patients avec atteintes distales qui sont elles-mêmes de meilleur pronostic.(20,32)

Son activité repose sur plusieurs mécanismes :

- augmentation du pouvoir bactéricide des polynucléaires neutrophiles (PNN) par augmentation de la production de radicaux libres.
- toxicité directe sur les bactéries, notamment anaérobies.
- diminution de l'œdème.

- amélioration de l'oxygénation tissulaire favorisant la stimulation des fibroblastes et donc la cicatrisation.

Les effets indésirables potentiels de l'oxygénothérapie hyperbare incluent la claustrophobie, la myopie et les barotraumatismes des oreilles, des poumons et des sinus. Cependant, les effets secondaires sont le plus souvent légers et réversibles à l'arrêt de la procédure. Les séances sont aux nombres de 5 par semaine, d'une durée de 90 minutes, pendant 4 à 8 semaines. Les inconvénients de cette technique résident dans son coût élevé et sa difficulté de mise en œuvre car seuls quelques grands centres hospitaliers possèdent ce type d'infrastructure.(19)

G. Pronostic

Le pronostic de la calciphylaxie est sombre. Sa prise en charge semble légèrement s'améliorer ces dernières années par une meilleure connaissance de la pathologie et un diagnostic plus précoce. La mortalité reste tout de même élevée allant, selon les études pour les ACU, de 33% à 80%. Il semblerait qu'une atteinte distale soit de meilleur pronostic qu'une forme proximale.

La mortalité à 1 an s'élève de 43% à 53% en cas d'ACNU.(2,31) La cause principale de décès est l'infection dans plus de la moitié des cas ou par défaillance multiviscérale.(2)

III. Matériel et méthodes

A. Type de l'étude et modalité de recrutement

Il s'agit d'une étude descriptive, rétrospective, menée avec l'aide du Groupe d'Angiodermatologie (GAD) de la Société Française de Dermatologie, constitué de dermatologues hospitaliers et libéraux répartis sur tout le territoire français. L'ensemble des patients présentant une calciphylaxie sans insuffisance rénale était inclus de juin 1990 à juin 2016.

La fiche a été élaborée lors de la réunion annuelle du GAD puis communiquée à l'ensemble de ses membres. Nous avons ensuite collecté les cas par mail, fax ou courrier postal. Le groupe a été plusieurs fois sensibilisé pour ce recueil avec des relances par mail et des annonces aux différentes réunions du groupe.

Le but de ce travail était de décrire les cas de calciphylaxie du patient non insuffisant rénal pris en charge par des membre du GAD au niveau national et d'argumenter les différentes hypothèses physiopathologiques.

B. Critères d'inclusion et de non-inclusion

1. Critères d'inclusion

Les patients devaient être âgés de plus de 18 ans et avoir une clairance de la créatinine (formule MDRD) supérieure ou égale à 30mL/min avec un diagnostic de calciphylaxie retenu sur la présence de l'ensemble des critères cliniques et d'au moins 2 sur 3 des critères histologiques dont la présence des dépôts calciques. Les critères cliniques et histologiques étaient les suivants :

- critères cliniques :

- * plaques ou placards indurés douloureux
- * présence d'ulcérations pouvant être nécrotiques ou signes d'ischémie
- * localisés au niveau de zones adipeuses ou au niveau des membres

- critères histologiques :

- * dépôts calciques dans les parois des artérioles dermiques et/ou hypodermiques

- * présence de nécrose tissulaire
- * calcifications extravasculaires.

2. Critères d'exclusion

Nous avons exclu les patients insuffisants rénaux sévères avec une clairance MDRD inférieure à 30mL/min, les patients dialysés et les transplantés rénaux.

C. Déroulement de l'étude

Lors de la réunion annuelle du GAD, nous avons établi une fiche d'inclusion comportant les données à remplir pour chaque patient éligible à l'étude.

Pour chaque patient, nous avons donc recueilli:

- Données épidémiologiques :
 - âge et date de naissance
 - ville d'inclusion
 - origine ethnique
- Données d'interrogatoire du patient:
 - recherche des facteurs de risque cardiovasculaire (HTA, diabète de type 2, antécédents de cardiopathie ischémique ou accident vasculaire cérébral, dyslipidémie, tabagisme)
 - ATCD personnel du patient (AOMI, dénutrition, pathologie hépatique, néoplasie, exogénose, hémopathie, hyperparathyroïdie, pathologie auto-immune/auto-inflammatoire, coagulopathie, etc.)
 - traitement en cours (notamment AVK, héparine, corticothérapie générale, insuline)
- Données cliniques:
 - date de début de la maladie
 - recherche de facteur déclenchant
 - description des lésions cutanées (nombre et type de lésions, tailles, localisations)

- joindre des photos si disponible

- Données histologiques en plus des critères d'inclusion histologiques retenus :
 - localisation des dépôts calciques
 - localisation des calcifications extravasculaires
 - présence de thrombose intravasculaire
 - présence de fibrose intimale.
 - joindre le compte-rendu histologique si possible.

- Données radiologiques :
 - type d'imagerie réalisée avec présence ou non de calcification

- Données biologiques :
 - contrôle de la fonction rénale (créatininémie et clairance MDRD)
 - bilan phosphocalcique et PTH
 - 25OH Vitamine D
 - bilans glucidique et lipidique
 - bilan nutritionnel (albumine et préalbumine)
 - bilan auto-immun
 - bilan de coagulation et de thrombophilie

- Traitements réalisés :
 - soins locaux réalisés
 - traitements systémiques administrés
 - traitement chirurgical éventuel

- Evolution clinique :
 - des lésions (aggravation, amélioration, cicatrisation)
 - complications (infection locale ou générale)
 - décès (si oui, l'étiologie)

IV. Présentation des observations

A. *Données épidémiologiques*

De juin 1990 à juin 2016, 10 cas de calciphylaxie sans insuffisance rénale ont été pris en charge par des membres du GAD : 3 cas au CHU d'Amiens, 1 cas au Centre Hospitalier de Saint-Vincent de Paul à Lille, 1 cas au Groupe Hospitalier de la Pitié-Salpêtrière à Paris, 2 cas au CHU Henri-Mondor de Créteil, 1 cas au CHU de Besançon, 1 cas au CHU de Reims et 1 cas au CHU de Nancy.

Il y avait 8 femmes et 2 hommes soit un sexratio H/F à 0,25. L'âge moyen de notre population au moment du diagnostic était de $69,7 \pm 20,3$ ans allant de 20 ans à 88 ans.

L'ensemble des patients inclus était d'origine caucasienne.

B. *Comorbidités, Maladies associées, traitements associés*

Ces résultats sont présentés dans le tableau 1.

Concernant les facteurs de risque cardiovasculaire (FdRCV) :

Neuf des 10 patients souffraient d'obésité ou de surpoids, seule une patiente avait un indice de masse corporelle (IMC) $< 25\text{kg/m}^2$ (24kg/m^2). L'IMC moyen était de $34,3 \pm 8,9\text{ kg/m}^2$ (les données étaient manquantes pour une patiente mais le dermatologue l'ayant inclus signalait une obésité).

Parmi ces 10 patients, 5 d'entre eux étaient diabétiques dont 4 étaient insulino-requérants.

Sept patients étaient dyslipidémiques, 5 patients étaient hypertendus, une seule patiente avait un tabagisme actif et aucun n'avait d'antécédent (ATCD) d'accident vasculaire cérébral.

Deux patientes avaient un ATCD d'AOMI, la première patiente avait une AOMI stade I mais la seconde patiente avait de lourds ATCD vasculaires avec un syndrome coronarien ponté, un pontage aortofémoral droit et une angioplastie fémorale et plus récemment une dissection aortique traitée médicalement.

Concernant les pathologies associées :

Nous avons retrouvé 7 patients présentant une hypoalbuminémie sur les 10 patients inclus. Ils avaient une albuminémie < 30g/L avec une moyenne à $22,2 \pm 3,9$ g/L mais aucun d'entre eux n'avait eu une perte de poids récente. Il est difficile d'affirmer que ces patients étaient dénutris car l'hypoalbuminémie survenait dans un contexte de syndrome inflammatoire chronique.

Deux patients souffraient d'une pathologie hépatique dont une cirrhose alcoolique et l'autre hépatopathie était due à une hypertension portale.

Une des patientes avait un ATCD de cancer du sein, 8 ans avant le début de la maladie, et une autre patiente avait un syndrome myélodysplasique avec anémie réfractaire diagnostiqué en 2013. Une patiente avait un antécédent d'hyperparathyroïdie primaire découverte sur un épisode d'hypercalcémie maligne. Elle a bénéficié d'une parathyroïdectomie puis d'une supplémentation en calcium plusieurs années avant la survenue de sa calciphylaxie.

Enfin, 3 patients avaient une maladie auto-immune : 1 cas de pemphigoïde bulleuse, 1 cas de polyarthrite rhumatoïde et 1 cas d'insuffisance surrénalienne périphérique.

Aucun patient ne souffrait de pathologie auto-inflammatoire.

Dans les autres maladies associées, nous retrouvions des arythmies cardiaques pour 5 patients (ACFA). Une patiente avait un lourd ATCD de chirurgie d'un craniopharyngiome avec panhypopituitarisme au décours de l'intervention.

Concernant les traitements :

Les patients recevaient des traitements standards des facteurs de risque cardiovasculaire comportant des antihypertenseurs, des statines si besoin, des antidiabétiques oraux.

Sept patients avaient un traitement anticoagulant : 4 patients sous AVK (3 Préviscan[®] et 1 Coumadine[®]), 1 patiente sous héparine non fractionnée (HNF), 1 patient sous NACO (Eliquis[®]) et une patiente sous héparine de bas poids moléculaire préventivement (HBPM).

Une patiente recevait des injections d'érythropoïétine pour le traitement de son anémie réfractaire.

Quatre patients étaient traités par insulinothérapie et un patient recevait une corticothérapie générale pour sa polyarthrite.

Deux patientes étaient traitées par Risedronate pour leur ostéoporose. La patiente avec la pemphigoïde bulleuse était traitée par méthotrexate.

Tableau 1 : caractéristiques démographiques, antécédents et traitements.

Patients	Age / Sexe / Date de diagnostic	IMC (kg/m ²)	Facteurs de risque cardiovasculaires	Antécédents	Traitements
P1	55 / F juin 2012	56,6	HTA, diabète, AOMI	Pancréatite aigue	AGP, ADO, anti-HTA morphine
P2	69 / F aout 2012	33	HTA, diabète	Hypertension portale cardiopathie dilatée	Insuline Anti-HTA, ADO morphine
P3	64 / H mai 2011	26	Diabète, dyslipidémie	Cirrhose alcoolique ACFA, cardiopathie dilatée	Eliquis [®] Anti-HTA morphine
P4	88 / F avril 2015	52,3	HTA, diabète, dyslipidémie, tabac	Craniopharyngiome, By-pass gastrique	HBPM préventive Hormones substitutives Anti-HTA, antidépresseurs Bisphosphonate, Insuline
P5	72 / F juin 2014	25,8	HTA, diabète, dyslipidémie	ACFA	Préviscan [®] Insuline
P6	80 / H janvier 2016	24	Dyslipidémie	Polyarthrite rhumatoïde ACFA, prothèse valvulaire	Préviscan [®] Corticothérapie orale
P7	80 / F mars 2015	33,4	Dyslipidémie	Pemphigoïde bulleuse, ACFA, Cancer du sein (2007) ostéoporose	Novatrex [®] Préviscan [®] Bisphosphonate
P8	20 / F juin 1990	26	aucun	Ins. Surrénalienne périphérique	HNF
P9	83 / F mars 2013	obèse	dyslipidémie	Syndrome myélodysplasique (2013), Hyperparathyroïdie primaire opérée ancienne	Coumadine [®] Calcidose [®] , un-alpha [®] Erythropoïétine
P10	86 / F juin 2014	32	HTA, diabète, IDM, dyslipidémie AOMI	Ischémie mésentérique, insuffisance rénale modérée, ACFA, dissection aortique	Insuline AGP, morphine

Légendes : ACFA : arythmie par fibrillation auriculaire ; ADO : antidiabétique oral ; AGP : antiagrégant plaquettaire ; AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs ; F : féminin ; HTA : hypertension artérielle ; IDM : infarctus du myocarde ; Ins. : Insuffisance ; M : masculin.

C. Description clinique

1. Facteurs déclenchants

Pour 5 patients, un facteur déclenchant a été retrouvé comme pouvant être responsable de la calciphylaxie dans l'histoire de la maladie :

- patiente P2 : décompensation cardiaque avec anasarque et épisode de bas débit cardiaque dans les 2 mois ayant précédé le diagnostic,

- patient P3 : épisode de bas débit cardiaque 3 mois avant le début de la maladie,

- patiente P4 : épisode de bas débit cardiaque 4 mois avant l'apparition des lésions,

- patiente P8 : épisode de fièvre d'origine indéterminée avec injection d'antibiotiques par voie intraveineuse et d'HNF par voie sous-cutanée au niveau de l'abdomen dans les 15 jours qui ont précédé le diagnostic,

- patiente P9 : injections sous-cutanée d'érythropoïétine dans les cuisses.

Pour les 5 autres patients, il n'était pas retrouvé de facteur déclenchant précis dans les semaines ou mois précédant le diagnostic mais ils présentaient des facteurs de risque de calciphylaxie. Les patients P5, P6, P7 et P9 étaient sous anticoagulants oraux anti-vitamine K (Préviscan[®] ou Coumadine[®]). De plus, le patient P6 avait une polyarthrite rhumatoïde sous corticothérapie générale et la patiente P7 bénéficiait d'un traitement par méthotrexate pour sa pemphigoïde bulleuse. La patiente P1 avait une obésité morbide avec un IMC à 56,6 kg/m² et une artériopathie oblitérante connue. La patiente P10 avait de lourds ATCD vasculaires (un infarctus du myocarde avec pontage coronarien, un pontage aortofémoral droit, une angioplastie fémorale gauche et une dissection aortique traitée médicalement).

2. Description des lésions cutanées

L'ensemble des patients, à l'exception de la patiente P8 qui se distinguait des autres patients par son âge, présentait un tableau typique de calciphylaxie (figures 14 à 17).

Il était observé pour chacun des 10 patients des lésions cutanées à type de plaques ou placards ulcéro-nécrotiques, creusants, de plusieurs centimètres de grand axe (tableau 2). Ils présentaient

également tous des nodules érythémato-violacés sous-cutanés ainsi qu'un livédo ramifié périlésionnel (lésion ulcérée ou nodule non ulcéré).

Toutes ces lésions ulcérées ou non étaient douloureuses de façon permanente (7 patients) ou intermittente (3 patients).

Les lésions (ulcérées ou non) étaient localisées dans les zones adipeuses habituelles : abdomen, seins, cuisses et mollets. Plus rarement certaines lésions étaient localisées sur la face antérieure des jambes et chevilles.

Sur les 10 patients, 5 patients présentaient une atteinte proximale (sein et/ou abdomen et/ou cuisses), 3 autres une atteinte distale (jambes) et les 2 derniers une atteinte mixte car proximale et distale à la fois.

Aucun des patients n'avait de symptomatologie extra-cutanée par ailleurs.



Figure 14 : large ulcération nécrotique et creusante abdominale (patiente P2).



Figure 15 : lésions ulcéro-nécrotiques creusantes entourées d'un livédo purpurique de la jambe (patiente P5).



Figure 16 : nodules sous-cutanés avec livedo réticulaire de la cuisse (patiente P5).



Figure 17 : plaque inflammatoire avec lésion purpurique et nécrotique de la cuisse (patiente P4).

Tableau 2 : caractéristiques cliniques des lésions.

	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10
Plaques ou placards indurés douloureux	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui
Localisation	Proximale Abdomen et cuisses	Proximale Abdomen et sein	Mixte Cuisses et jambes	Mixte Cuisses et jambes	Distale jambes	Distales jambes	Distale jambes	Proximale Sein et abdomen	Proximale cuisses	Proximale Abdomen et cuisses
nombre :	3	1	7	2	1	2	3	1	2	Multiplés
taille :	5x10cm	5x10cm	>10x10cm	>10x10cm	5x10cm	>10x10cm et <5x5cm	5x10cm	<5x5cm	5x10cm	>10x10cm
aspect :	nécrotique	nécrotique	nécrotique	nécrotique	ulcéré	nécrotique	nécrotique	nécrotique	nécrotique	ulcéré
douleur :	permanente	permanente	intermittente	permanente	intermittente	intermittente	permanente	permanente	permanente	permanente
Nodules sous-cutanés	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui
Livedo ramifié	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui

D. Description histologique

Nous avons retenu la présence d'au moins 2 des 3 critères histologiques dont la présence des dépôts calciques dans les parois artériolaires dermiques et hypodermiques avec des signes de nécrose tissulaire et/ou des calcifications extravasculaires.

Pour la majorité de nos patients, la présence de calcifications artériolaires était retrouvée (9/10 cas). Concernant la localisation des calcifications des media des artérioles, elles étaient exclusivement dermiques dans 2 cas, exclusivement hypodermiques dans 3 cas et dermo-hypodermiques dans 4 cas.

On retrouvait sur toutes les biopsies des signes de souffrance tissulaire avec des infiltrats polymorphes ou à PNN du derme et/ou des nécroses épidermiques et/ou des nécroses adipocytaires et/ou de la nécrose fibrinoïde. Ces signes sont mentionnés comme aspécifiques.

Il y avait des thromboses intravasculaires dans 70% des cas et une fibrose intimale dans 50% des cas.

Les calcifications extravasculaires étaient présentes pour 6 de nos patients et toujours de localisation inter-adipocytaire.

Les biopsies de la patiente P10 étaient non contributives avec absence des critères histologiques, nous retrouvions seulement un infiltrat dermique à polynucléaires neutrophiles. L'histoire de la maladie, la clinique, les examens biologiques et les examens radiologiques ont permis aux membres du GAD de retenir le diagnostic d'ACNU avec l'absence d'argument pour un autre diagnostic différentiel. Une biopsie négative ne peut éliminer à elle seule le diagnostic. Elle n'a donc pas été exclue de notre effectif même si les critères d'inclusion n'étaient pas pleinement remplis.

Les signes histologiques retrouvés chez les patients sont résumés dans le tableau 3.

Tableau 3 : description des signes histologiques.

	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10
localisation de la biopsie profonde	abdomen	abdomen	cuisse	cuisse	jambe	jambe	jambe	sein	cuisse	abdomen et cuisse
Calcification des artérioles dermiques	non	oui	oui	non	non	oui	oui	oui	oui	non
Segmentaire	-	np	np	-	-	non	oui	np	np	-
Circonférentielle	-	np	np	-	-	oui	non	np	np	-
sous-intimale	-	np	np	-	-	non	non	np	oui	-
Calcifications des artérioles hypodermiques	oui	non	oui	oui	oui	oui	oui	non	oui	non
Segmentaire	oui	-	np	non	non	non	oui	-	np	-
Circonférentielle	oui	-	np	oui	oui	oui	non	-	np	-
sous-intimale	non	-	np	np	np	np	non	-	oui	-
nécroses cutanées et infiltrats	nécrose adipocytaire et infiltrat polymorphe	nécrose épidermique et infiltrat polymorphe dermique	nécrose adipocytaire et infiltrat polymorphe	infiltrat polymorphe derme	nécrose épiderme et nécrose fibrinoïde derme	infiltrat polymorphe derme	PNN altérés dermiques	nécrose épidermique et nécrose fibrinoïde derme	infiltrat polymorphe derme	Infiltrat dermique à PNN
calcification extravasculaire	inter-adipocytaire	inter-adipocytaire	inter-adipocytaire	inter-adipocytaire	non	non	inter-adipocytaire	inter-adipocytaire	non	non
présence de thrombose intra-vasculaire	oui	oui	non	oui	oui	non	oui	oui	oui	non
présence de fibrose intimale	oui	oui	oui	oui	oui	non	non	non	non	non

Légendes : PNN = polynucléaire neutrophile ; « - » : non applicable ; np = non précisé dans le compte-rendu.

E. Description radiologique

Huit de nos 10 patients ont bénéficié d'une exploration en imagerie dont 7 examens radiologiques (radiographie standard ou angioscanner) et 1 examen écho-doppler artériel des membres inférieurs.

Sur ces 8 patients ayant été explorés, 6 d'entre eux avaient des calcifications sous-cutanées fines pouvant correspondre aux calcifications artériolaires.

La patiente P10, dont la biopsie était non contributive, a bénéficié d'un scanner thoraco-abdomino-pelvien pour l'exploration de sa lésion abdominale et il était retrouvé de fines calcifications sous-cutanées en périphérie de la lésion faisant évoquer le diagnostic.

F. Explorations biologiques

Tous les patients ont bénéficié d'un bilan biologique au moment du diagnostic. Certaines données sont manquantes car non réalisées. Pour les patients sous anticoagulant, le bilan de thrombophilie n'était pas réalisé le plus souvent.

Concernant les seuils d'insuffisance rénale :

Tous nos patients avaient une clairance $> 30\text{mL/min}$ conformément aux critères d'inclusion.

La créatininémie moyenne était de $74,4 \pm 18,7 \mu\text{mol/L}$, la clairance moyenne de $80,5 \pm 26,2 \text{mL/min}$.

Deux patientes (P9 et P10) avaient une insuffisance rénale modérée car leur clairance était comprise entre $30\text{-}59\text{mL/min}$; 5 patients avaient une insuffisance rénale légère avec une clairance comprise entre 60 et 89mL/min et les 3 derniers patients avaient une fonction rénale normale.

Concernant les bilans phosphocalciques :

Nos patients ne présentaient pas d'anomalies phosphocalciques, seule la patiente P8 présentait une hyperphosphorémie à $1,79\text{mmol/L}$.

La calcémie corrigée moyenne était de $2,39 \pm 0,16\text{mmol/L}$ (normes : $2,1\text{-}2,65\text{mmol/L}$).

La phosphorémie moyenne des patients étaient à $1,21 \pm 0,3\text{mmol/L}$ (normes : $0,8\text{-}1,45\text{mmol/L}$).

Le produit phosphocalcique moyen était normal à $2,88 \pm 0,7\text{mmol}^2/\text{L}^2$ (normes : $1,68\text{-}3,85\text{mmol}^2/\text{L}^2$).

Le patient P3 avait une hyperparathyroïdie à 118,5pg/mL avec une calcémie corrigée normale et un produit phosphocalcique normal. Sans tenir compte de ce patient, la PTH moyenne était de $18,7 \pm 7,52$ pg/mL (normes : 10 – 65pg/mL).

Sur les 8 patients ayant bénéficié d'un dosage de la 25OHvitamine D, il y avait 7 patients présentant un déficit. La moyenne était de $19,22 \pm 11,05$ ng/mL.

Concernant le bilan auto-immun : Il n'y avait aucune anomalie relevée (les anticorps antinucléaires étaient à 1/80 non spécifiques pour la patiente P1 et considérés comme négatifs). Ils avaient été faits dans 9 cas sur 10.

Concernant les bilans de coagulation et de thrombophilie : ils ont permis de retrouver un anticoagulant circulant chez la patiente P4 devant un TCA allongé mais le temps de venin de vipère Russell dilué était négatif. Le contrôle à 3 mois était normal.

Le bilan de thrombophilie n'avait pas été fait chez les patients P3, P5, P6, P7 et P9 car sous traitement anticoagulant au moment du diagnostic.

Le tableau 4 résume les résultats de tous les patients.

Tableau 4 : Résultats biologiques.

	Créatinine / MDRD ($\mu\text{mol/l}$ et mL/min)	Calcémie corrigée (mmol/l)	Phosphorémie (mmol/l)	Produit phospho- calcique (mmol/L)	PTH (pg/mL)	25OH- vitamine D (ng/mL)	Albumine (g/L)	Bilan auto- immun	Bilan de coagulation	Bilan de thrombophilie
P1	81 / 68	2,39	1,48	3,54	9,2	19	19	négatif	normal	normal
P2	65 / 84	2,33	1,19	2,77	17,7	7,6	21	négatif	normal	normal
P3	98 / 70	2,4	1,2	2,88	118,5	8,1	18,7	négatif	normal	-
P4	64 / 104	2,23	1,21	2,70	26,9	36	24	négatif	TCA allongé	anticoagulant circulant
P5	64 / 79	2,49	0,9	2,24	-	-	24,6	négatif	-	-
P6	72 / 91	2,53	1,3	3,29	18,3	8,8	32	négatif	-	-
P7	41 / 135	2,67	1,01	2,70	14,2	25,3	19,3	négatif	-	-
P8	65 / 80	2,38	1,79	4,26	30	-	36	négatif	normal	normal
P9	94 / 50	2,07	1,29	2,67	23	32	34	négatif	-	-
P10	100 / 44	2,38	0,71	1,69	10,3	17	29,1	-	-	-

Le bilan auto-immun comportait les anticorps anti-nucléaire, anticardiolipine, antiphospholipide, anti β 2-GPI, ANCA, facteur rhumatoïde.

Le bilan de coagulation comprenait le TP et le TCA. Le bilan de thrombophilie comprenait la recherche d'anticoagulant circulant, protéine C, protéine S et antithrombine III, cryofibrinogène et cryoglobulinémie.

Normes biologiques : créatinine : 44 – 80 $\mu\text{mol/L}$

calcémie : 2,1 – 2,65mmol/L

phosphorémie : 0,8 – 1,45mmol/L

parathormone : 10 – 65pg/mL

albumine : 35 – 45g/L

25OH vitamine D : 30 – 80ng/mL

produit phosphocalcique : 1,68 – 3,84mmol²/L²

G. Traitements proposés

Les traitements utilisés chez les 10 patients n'étaient pas superposables. Chaque équipe avait des pratiques différentes. Les pratiques variaient en fonction des disponibilités sur place (par exemple disponibilité de caisson hyperbare, possibilité de poser des TPN) et en fonction de l'expérience de chacune des équipes.

Le tableau 5 résume les prises en charge thérapeutiques des patients.

Concernant les soins locaux réalisés :

Tous les patients bénéficiaient d'une détersion mécanique à chaque réfection de pansement.

La patiente P1 a été traitée par détersion mécanique puis pose de TPN afin d'obtenir un bourgeonnement.

La patiente P2 a bénéficié d'une larvothérapie car les détersions mécaniques étaient trop douloureuses, puis d'une pose de TPN quand les lésions étaient moins nécrotiques.

La patiente P4 a eu un parage chirurgical de ses lésions car elles étaient surinfectées avec des signes de dermo-hypodermite bactérienne, suivi de TPN pour accélérer la cicatrisation. La patiente P8 qui avait bénéficié d'une exérèse-suture de sa lésion mammaire.

Tous les soins étaient réalisés sous analgésie locale et générale avec utilisation parfois du Kalinox[®].

Concernant les traitements systémiques et les facteurs de risque:

- les 5 patients sous anticoagulants oraux : le traitement a été suspendu pour 3 patients dont 2 sous AVK (Préviscan[®]) (P5 et P6) et 1 sous anticoagulant non vitamine K dépendant (NACO) (Eliquis[®]) (P3). Ces 3 patients étaient traités pour une ACFA. Ils avaient tous des antiagrégants plaquettaires en remplacement. Pour la patiente P7, le Préviscan[®] a été remplacé par le Pradaxa[®] faisant parti des NACO avec une action direct inhibitrice du facteur Xa. Pour la patiente P9, le traitement par Coumadine[®] n'a pas été suspendu ni remplacé par une autre molécule anticoagulante.

- Pour les patients sous héparine (HNF ou HBPM) : les injections ont été suspendues pour éviter les traumatismes locaux surtout chez la patiente P8 où ces injections étaient considérées comme le facteur déclenchant de son ACNU.
- Les insulines ont été poursuivies chez l'ensemble des patients en adaptant les doses pour contrôler le diabète. Les injections étaient par contre réalisées dans des zones non atteintes d'AC comme les bras.

Concernant les traitements spécifiques de l'ACNU :

Cinq patients sur les 10 (P1, P2, P3, P6 et P7) ont été traités par thiosulfate de sodium à raison de 25g x 3 par semaine par voie intraveineuse. Pour les patientes P1 et P2, ce traitement a été suspendu après 1 mois devant une intolérance digestive majeure avec des nausées et des vomissements non soulagés par des traitements symptomatiques antiémétiques. Pour ces 2 patientes, le traitement a donc été relayé par des bisphosphonates à raison de 30 mg de pamidronate par voie intraveineuse tous les 15 jours.

Aucun patient n'a été traité par cinacalcet. Le patient P3 qui présentait une hyperparathyroïdie n'a bénéficié que d'une supplémentation en vitamine D puis d'une surveillance simple en l'absence d'anomalie phosphocalcique.

Seule la patiente P9 a été traitée en caisson hyperbare en plus des soins locaux classiques de détersion mécanique.

La patiente P8 a reçu un traitement spécifique de son insuffisance surrénalienne par hydrocortisone.

Les bisphosphonates des patientes P4 et P7 étaient poursuivis à la même dose.

Tableau 5 : résumé des traitements locaux et généraux.

<u>TRAITEMENTS REALISES</u>	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10
<i>soins locaux :</i>										
détersion médicale chimique ou mécanique	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	non	oui	oui
larvothérapie	non	oui	non	non	non	non	non	non	non	non
débridement chirurgical	non	non	non	oui	non	non	non	oui	non	non
pressothérapie négative (TPN)	oui	oui	non	oui	non	non	non	non	non	non
<i>traitements systémiques :</i>										
arrêt des AVK	-	-	oui	-	oui	oui	Pradaxa®	-	non	-
arrêt supplémentation calcique	-	-	-	non	-	non	oui	non	oui	-
correction de la dénutrition	oui	oui	oui	oui (SNG)	oui	oui	oui	oui	oui	oui
équilibration du diabète	difficile	oui	oui	-	difficile	-	-	-	-	difficile
supplémentation vit D	non	oui	oui	oui	non	non	non	non	oui	non
Cinacalcet	non	non	non	non	non	non	non	non	non	non
thiosulfate de sodium	oui	oui	oui	non	non	oui	oui	non	non	non
bisphosphonate	oui	oui	non	oui (TAD)	non	non	oui (TAD)	non	non	non
caisson hyperbare	non	non	non	non	non	non	non	non	oui	non
<i>traitement chirurgical :</i>										
greffe cutanée	non	non	non	non	non	non	non	non	non	non
parathyroïdectomie	-	-	non	-	-	-	-	-	déjà faite	-

Légendes : « - » = non applicable ; SNG = sonde naso-gastrique ; TAD = traitement à domicile

H. Evolution

Quatre de nos 10 patients sont décédés dont 2 patientes avec une forme proximale (P2 et P9) et 2 patientes avec une forme distale (P5 et P7). Les causes du décès étaient liées aux **complications infectieuses** des lésions cutanées dans 3 cas et à une **pancréatite aigue lithiasique** pour la 4^{ème} (P2). Le délai de survenue des décès, après diagnostic, était de 7,5 mois en moyenne, allant de 5 mois à 11 mois. Trois de ces patients avaient des anticoagulants par AVK.

La patiente P2 avait de vastes lésions ulcéro-nécrotiques abdominales et mammaires ayant cicatrisé en 6 mois avec de nombreux traitements entrepris : soins locaux puis larvothérapie, pressothérapie non tolérée, TSS arrêté sur nausées et vomissements incoercibles puis les bisphosphonates ayant enfin permis une amélioration. Elle était malheureusement décédée d'une pancréatite aigue cinq mois après avoir guéri de sa calciphylaxie.

La patiente P5 était diabétique insulino-requérante et avait un traitement AVK pour son ACFA. Elle avait des lésions distales nécrotiques traitées par soins locaux et suspension des AVK. Elle a présenté des épisodes de surinfection locale et générale ayant entraîné son décès.

La patiente P7 est décédée d'un choc septique à point de départ cutané sur ses lésions de calciphylaxie. Elle présentait pourtant une amélioration clinique avec une réduction de taille sous soins locaux, TSS et arrêt des AVK.

Enfin *la patiente P9* est également décédée d'un choc septique à point de départ cutané. Sa maladie n'a jamais été contrôlée malgré les séances de caisson hyperbare et l'arrêt des injections locales d'érythropoïétine induisant des traumatismes locaux. La Coumadine[®] n'avait pu être arrêtée.

Pour les 6 autres patients, ils étaient soit cicatrisés soit en cours de cicatrisation avec des prises en charge différentes. Le délai de cicatrisation variait de 20 jours pour la patiente P8 à plus de 2 ans pour la patiente P1.

Les 10 patients ont tous reçu des antibiothérapies pour des épisodes infectieux locaux ou généraux.

V. Discussion

A. Analyses de nos observations

1. Comparaison des données épidémiologiques, des facteurs de risque et des signes cliniques par rapport aux cas et séries de cas publiés d'ACU et d'ACNU.

Concernant l'épidémiologie et les données de la littérature :

Notre population semblait avoir les mêmes caractéristiques épidémiologiques puisque nous retrouvions une nette prédominance féminine avec un sexratio H/F à 0,25. Il se situe entre 0,17 et 0,3 dans la littérature.(2,31,33)

Dans la revue de Nigwekar, l'âge moyen n'était pas spécifié mais il mentionnait des âges extrêmes de 15 à 82 ans. Dans notre étude, les âges extrêmes étaient similaires car la plus jeune patiente était âgée 20 ans et la plus âgée 88 ans. La majorité de nos patients avait en revanche plus de 60 ans (80% des patients) alors que 55% des patients de la revue de Nigwekar avait moins de 60 ans.(2)

Dans les données rapportées de la calciphylaxie du patient insuffisant rénal, on retrouve la prédominance féminine estimée à 0,2. L'âge moyen de nos patients atteints d'ACNU (69,7 ans) était plus élevé que l'âge moyen de survenue de l'ACU compris entre 50 et 60 ans.(1,22)

La calciphylaxie semblerait plus précoce chez les insuffisants rénaux que chez les non insuffisants rénaux mais cette donnée reste à prouver. Par contre, la prédominance féminine se confirmerait entre ACNU et ACU.

Concernant les facteurs de risque de nos patients et les dernières données de la littérature :

Nous retrouvions chez nos patients les **nombreux facteurs de risque** décrits dans la littérature concernant l'ACNU: prédominance féminine, obésité, pathologie auto-immune dont la polyarthrite rhumatoïde, diabète, cirrhose hépatique, hyperparathyroïdie primaire, ATCD de néoplasie et prise de corticoïdes systémiques. L'hypoalbuminémie, la prise d'anti-vitamine K,

les traumatismes locaux sont également rapportés. (2, 7, 9, 31,34–39) Aucune donnée statistique n'existe prouvant que ces facteurs de risque sont réellement à risque.

Nigwekar *et al.* retrouvent dans sa revue de cas, 27,8% d'hyperparathyroïdie primaire, 22,2% de néoplasie, 16,7% de cirrhose alcoolique, 5% de diabète, puis des cas isolés de maladies auto-immunes. Ils ne rapportent aucune donnée chiffrée concernant l'obésité.

Sept de nos 10 patients avaient une **hypoalbuminémie** (inférieure à 30g/L), donnée équivalente à la littérature avec 78% d'hypoalbuminémie en cas d'ACNU.(31)

Quatre de nos patients prenaient des **anticoagulants oraux anti-vitamine K (3 par Préviscan® et 1 par Coumadine®)**, donnée superposable aux données de la littérature (43% des patients étaient anticoagulés par warfarine ou autres anticoagulants oraux vitamine K dépendant).(31)

Concernant les **pathologies auto-immunes et auto-inflammatoires, la cirrhose alcoolique et les ATCD de néoplasie**, 6 de nos patients étaient concernés.(2,14,31,33–36)

Concernant les **traumatismes locaux, induits** par des injections sous-cutanées le plus souvent, 7 de nos patients étaient concernés. On retrouve le même type de données descriptives dans la littérature sans données chiffrées.(2,19)

Les facteurs de risque des patients présentant une ACU ont été extrapolés aux patients concernés par l'ACNU. Dans la grande série de Weenig rapportant 64 cas d'ACU comparés à des patients insuffisants rénaux appariés, l'obésité est rapportée comme un facteur de risque indépendant de survenue d'ACU avec un Odd ratio (OR) à 1,7 ($p < 0,001$) et encore plus à risque de calciphylaxie si l'IMC est supérieur à 30 kg/m² (OR = 4,77 ; $p < 0,001$). (1)

Le produit phosphocalcique élevé ($>6 \text{ mmol}^2/\text{L}^2$) est également un facteur de risque statistiquement associé à la survenue d'ACU avec un OR à 4,59 ($p = 0,012$). (1)

Les pathologies hépatiques représentent également un facteur de risque de survenue d'AC avec un OR à 8 ($p = 0,007$). La prise de corticostéroïdes systémique est également rapportée comme un facteur de risque avec un OR à 3,19 ($p = 0,005$). (1)

D'après Fine *et al.* les patients diabétiques ont plus de risque de présenter une ACU par rapport à la population des dialysés témoins, données non retrouvées dans la série de Weenig.(5)

La prise d'anti-vitamine K, les traumatismes répétés et l'hypoalbuminémie sont fréquemment mentionnés mais non significatifs.(1,5,33,40)

Les facteurs de risque de l'AC ont été extrapolés de l'ACU à l'ACNU. Il y a trop peu de cas d'AC pour envisager une étude comparative entre ACU et ACNU à propos des facteurs de risque. La prédominance féminine, l'obésité, les pathologies auto-immunes dont la polyarthrite rhumatoïde, le diabète, la cirrhose hépatique, l'hyperparathyroïdie primaire avec troubles phosphocalcique, les ATCD de néoplasie, l'utilisation de corticoïdes systémiques, l'hypoalbuminémie, la prise d'anti-vitamine K et les traumatismes locaux sont les facteurs à retenir comme pouvant favoriser l'ACNU.

Concernant l'aspect clinique chez nos patients et les données de la littérature concernant l'ACNU et l'ACU:

Sur le plan clinique, **nos observations correspondent aux données de la littérature.** Les lésions d'ACNU se manifestaient par des lésions ulcéro-nécrotiques de taille variable pour l'ensemble des patients associées à des nodules infiltrés et des lésions livédoïdes. Les lésions étaient dans des localisations habituelles (pannicule adipeux abdominal, seins, cuisses ou encore mollets).(2,41) Dans la revue de Nigwekar, **les localisations des lésions d'ACNU** sont dans 42% des cas distales (jambes), 28% proximales (abdomen, fesses et cuisses) et mixte dans 30% des cas. La morphologie des lésions est mentionnée comme similaire à celle des lésions d'ACU avec des nodules indurés, des lésions nécrotiques, des ulcérations et livedos réticulaires.(2)

Dans la série de Weenig, la proportion des localisations des lésions d'ACU est différente des proportions chez le patient porteur d'ACNU avec 61% d'atteinte proximale (versus 28%), 27% d'atteinte distale (versus 42%) et 12% d'atteinte mixte (versus 30%) mais les localisations restent les mêmes.(1)

La douleur était systématiquement présente, qu'elle soit intermittente ou permanente. Elle semblait plus souvent permanente quand il y avait une localisation proximale ou mixte dans notre étude. Il n'y a pas de données chiffrées concernant la douleur en cas d'ACU ou d'ACNU.

Il ne semble pas y avoir de différence d'aspect clinique et de localisation des lésions entre les cas d'ACNU et d'ACU. La douleur est présente dans les 2 cas.

2. Comparaison des données biologiques et histologiques par rapport aux cas et séries de cas publiés d'ACU et d'ACNU.

Concernant les données biologiques :

L'ensemble de nos 10 patients avait une **clairance MDRD > 30mL/min** avec une moyenne de 74,4±18,7 mL/min. Dans la revue de cas de Nigwekar, le taux de créatinine n'était pas rapporté pour 12 des 36 patients.(2)

Concernant **les troubles du métabolisme phosphocalcique et l'hyperparathyroïdie primaire**, un de nos patients avait une hyperparathyroïdie primaire avec une PTH à 118 pg/mL sans troubles phosphocalciques associés et avec une carence en vitamine D qui a été suppléementée. La PTH n'a pas été dosée pour la patiente P5.

L'augmentation du produit phosphocalcique est considérée comme à risque de calcifications vasculaires quand il est supérieur à $6\text{mmol}^2/\text{L}^2$. Aucun de nos patients n'avait un produit phosphocalcique augmenté au-delà de cette valeur seuil. La patiente P8 avait une légère hyperphosphorémie dont l'origine était attribuée à l'insuffisance surrénale aigue périphérique entraînant une réabsorption tubulaire augmentée du phosphore par déficit en cortisol.(41) Son produit phosphocalcique était légèrement augmenté ($4,26\text{mmol}^2/\text{L}^2$, normes : $1,68\text{-}3,84\text{mmol}^2/\text{L}^2$) mais non à risque de calcification vasculaire.

Dans la revue des cas d'ACNU de Nigwekar *et al.*, les patients avaient une calcémie normale dans 58% des cas (9/10 pour notre étude), une phosphorémie normale dans 69,4% des cas (9/10 dans notre étude), une PTH normale dans 50% des cas (10/36 cas d'hyperparathyroïdie primaire) (8/9 dans notre étude) et un produit phosphocalcique normal dans 72,2% des cas (9/10 dans notre étude).(2)

Dans la littérature, un cas d'ACNU est rapporté chez une patiente obèse avec une hypoparathyroïdie traitée par calcitriol et calcium avec un produit phosphocalcique normal. Chez cette patiente, un traitement par AVK avait été initié 4 mois auparavant pour une ACFA, fortement suspect d'être à l'origine de sa pathologie.(42)

Concernant les données biologiques concernant les patients porteurs d'ACU, les troubles biologiques rapportés sont le plus souvent secondaires à l'insuffisance rénale avec notamment des hyperparathyroïdies secondaires pouvant entraîner des troubles phosphocalciques. Dans la série de Weenig, les données médianes de calcémie, de phosphorémie et du produit

phosphocalcique sont respectivement les suivantes : 2,33 [1,95-3,03]mmol/L, 1,74 [0,87-3,23]mmol/L et 4,05 [1,7-9,79]mmol²/L². Les valeurs médianes de PTH étaient de 84 [2,86-1333]pg/mL.(1)

On retrouve ici une différence évidente concernant la PTH entre ACU et ACNU. Le taux médian de PTH dans notre série est de 18,3 [14,2-26,9]pg/mL contre 84 [2,86-1333]pg/mL chez les patients dialysés atteints d'ACU de la série de Weenig.

Concernant les preuves histologiques :

L'ensemble de nos 10 patients a bénéficié d'au moins une biopsie cutanée profonde, parfois à plusieurs reprises pour réussir à poser le diagnostic de calciphylaxie. Pour une de nos patientes, les multiples biopsies (plusieurs punch de 3mm et une biopsie un peu plus profonde mesurant 16x10x8mm) réalisées n'ont pas permis de confirmer le diagnostic. Dans la littérature, les biopsies ne sont pas toujours contributives pour poser un diagnostic de certitude de calciphylaxie. Lorsqu'elles sont négatives, il faut toujours s'interroger sur la qualité du prélèvement : a-t-il été fait au bon endroit ? L'hypoderme est-il suffisamment représenté ? Il faut privilégier les biopsies en périphérie de lésion cutanée plutôt qu'au centre de la nécrose qui seraient peu rentables. La discussion sur les bénéfices-risques de la biopsie cutanée est essentielle. Les risques sont de provoquer une ulcération/nécrose par effet « Koebner », l'apparition de nouvelles lésions, des saignements et d'engendrer une surinfection des lésions. Le principal bénéfice de la biopsie est de permettre le diagnostic mais aussi d'éliminer les diagnostics différentiels. Toutefois en cas de doute avec une vascularite nécrosante, une immunofluorescence directe est souhaitable.(5,33,40)

Dans notre série de patients, 9 d'entre eux présentaient **des calcifications de la media des parois artériolaires** d'autant plus visibles après coloration de Von Kossa sur les biopsies. Ces chiffres sont comparables à la série de Nigwekar *et al.* qui trouvaient dans 86% des cas (31 des 36 patients) des calcifications des artérioles.(2)

Dans cette même série, il y avait **des nécroses** adipocytaires dans 27,8% des cas ; nous avons retrouvé 2 cas de nécroses adipocytaires. Le nombre de thromboses intravasculaires n'y est pas décrit. Classiquement, les phénomènes de thrombose sont plus souvent décrits en présence de

lésions ulcéro-nécrotiques ce qui est le cas dans notre série puisque les 10 patients présentaient ce type de lésions cutanées.

Enfin les **infiltrats dermo-hypodermiques** étaient présents chez 7 de nos patients contre 50% dans la littérature et la fibrose intimale était présente chez 5 de nos patients contre 5% dans la littérature.(2)

Dans la littérature concernant l'ACU, 95% des biopsies étaient contributives dans le diagnostic de calciphylaxie avec présence de calcifications de la media et de fibrose intimale des artérioles hypodermiques associée à une nécrose cutanée. Les thromboses vasculaires sont retrouvées dans 20-90% des cas selon le stade auquel est réalisée la biopsie.(1)

Les signes histologiques décrits chez les patients porteurs d'ACNU et d'ACU sont similaires et la recherche de calcifications des media est nécessaire mais non obligatoire pour le diagnostic.

3. Analyse des traitements et du pronostic de nos patients

Il est difficile de comparer la prise en charge des patients insuffisants rénaux et non insuffisants rénaux. La prise en charge de l'ACU se fait principalement par l'augmentation du nombre de séances hebdomadaires de dialyse et par l'adaptation des bains de dialyse. Le plus souvent du thiosulfate de sodium est administré à la fin des séances de dialyse.

Concernant les traitements de nos patients et leur pronostic :

Les **traitements utilisés** dans notre série étaient hétérogènes car le recueil a été effectué dans des centres hospitaliers différents et qu'il n'existe pas de prise en charge consensuelle pour cette pathologie. À l'heure actuelle, il n'y a pas de données publiées à partir d'un essai contrôlé randomisé qui abordent la prise en charge thérapeutique. Les recommandations de traitement sont issues d'avis d'experts basés sur leurs expériences cliniques ou les observations publiées.

Ces patients nécessitent une **prise en charge multidisciplinaire** afin de pouvoir poser le diagnostic d'ACNU puis entreprendre un traitement adapté ; les dermatologues, les anatomopathologistes, les chirurgiens, les endocrinologues, les médecins de la douleur, les infectiologues, les diététiciens, les infirmières voire même les équipes de soins palliatifs sont donc sollicités.

Les stratégies thérapeutiques actuelles sont **multimodales** avec comme objectifs la cicatrisation des lésions et la lutte contre les infections, première cause de décès chez ces patients. Les thérapies systémiques actuelles les plus utilisées sont en première intention le thiosulfate de sodium ou l'utilisation des bisphosphonates.(14,17,30,40)

Concernant les soins locaux, le débridement chirurgical serait à réserver aux patients ayant de larges ulcérations nécrotiques qui ne peuvent être détergées par des soins locaux simples ou associés à la pose de TPN.(24) La larvothérapie est à réserver en seconde intention car son utilisation est très limitée avec peu de cas décrits dans la littérature mais aussi très coûteuse.(7,26,40) Dans notre étude, aucun patient n'a été traité par cinacalcet.

Une partie du traitement repose également sur la **gestion de la douleur** qui est intense chez ces patients avec de grandes difficultés à les soulager. Il faut la plupart du temps recourir aux opioïdes pour contrôler les douleurs de repos. Au moment des soins locaux, il faut augmenter les antalgiques en les associant parfois à une sédation légère (kétamine, benzodiazépine). L'intensité de ces douleurs n'est pas toujours corrélée à la gravité des lésions cutanées. Elles seraient dues en grande partie au mécanisme d'infarctissement lié à l'ischémie mais aussi à une part neuropathique par lésion des terminaisons nerveuses.(43)

L'arrêt des AVK est assez controversé mais largement recommandé. Un cas d'ACNU est rapporté dans la littérature avec amélioration et cicatrisation des lésions une fois le traitement AVK suspendu.(44) La protéine Gla, protéine inhibitrice de la calcification des artérioles, est vitamine K-dépendante d'où le rôle possiblement délétère de ceux-ci dans la survenue des lésions d'AC et la nécessité de les interrompre chaque fois que possible. Cependant, les phénomènes de thrombose engendreraient de nettes aggravations des lésions d'AC avec apparition des lésions nécrotiques, il paraît donc légitime de penser qu'une anticoagulation par d'autres classes médicamenteuses soit bénéfique chez ces patients. Certains auteurs pensent que les traitements antiagrégants plaquettaires seraient à recommander chez ces patients avec de nombreux facteurs de risque cardiovasculaire.(21,40) Il faut donc évaluer la balance bénéfice-risque à poursuivre les AVK chez les patients et les arrêter si possible ou les remplacer par d'autres anticoagulants comme les nouveaux anticoagulants oraux (NACO).

Dans notre série, quatre patients étaient sous AVK. Le traitement par AVK a été suspendu avec introduction d'antiagrégant plaquettaire pour 2 patients, remplacement par un anticoagulant non anti-vitamine K (Pradaxa[®]) pour un autre et poursuite pour le dernier. Trois de ces patients sont

décédés malgré la gestion du traitement anticoagulant dont le patient pour qui le traitement a été poursuivi et celui pour qui une substitution par un NACO avait été faite.

Concernant le pronostic de l'ACNU :

Le **pronostic de l'ACNU** dans notre série était superposable aux données de la littérature avec une survie de 60% de nos patients au moment du recueil de données. Les décès de nos patients sont majoritairement liés aux problèmes infectieux comme dans la littérature.(3) L'ensemble de nos patients a présenté des épisodes de surinfections locales des lésions avec notamment des tableaux de dermo-hypodermite aigue bactérienne.

Dans la littérature, nous retrouvons souvent l'utilisation d'antibiothérapie large spectre au moindre doute de surinfection des lésions pour éviter ces dermo-hypodermite chez ces patients dont les plaies sont souvent colonisées par de multiples bactéries multi-résistantes, des prélèvements locaux des plaies et l'aide des infectiologues sont souvent nécessaires.(33)

On retrouve fréquemment dans la littérature la notion que la localisation distale des lésions serait un facteur de meilleur pronostic. Dans notre série, cela ne se confirmait pas mais le nombre de patients concernés est toutefois trop réduit.(1,2,31)

Au total, les patients atteints d'ACNU et d'ACU semblent similaires sur le plan épidémiologique hormis que les lésions de calciphylaxie pourraient survenir plus précocement en cas d'insuffisance rénale. Les facteurs de risque semblent les mêmes entre ACU et ACNU. Les lésions cliniques et leurs localisations sont également superposables.

Au niveau biologique, l'insuffisance rénale entraine une hyperurémie et fréquemment des hyperparathyroïdies secondaires avec des troubles phosphocalciques associés. Ces anomalies biologiques sont peut-être responsables de l'apparition un peu plus précoce des lésions chez ces patients par rapport aux patients non insuffisants rénaux. Concernant le diagnostic histologique, le même type de lésion est retrouvé entre ACU et ACNU.

Les prises en charge des lésions cutanées et de la douleur sont semblables entre ACU et ACNU mais le traitement systémique diffère un peu (adaptation de la dialyse pour ACU).

B. Nouvelle approche physiopathologique

Les ressemblances cliniques et histologiques entre calciphylaxie des patients non insuffisants rénaux et insuffisants rénaux semblent pouvoir s'expliquer avec les dernières données physiopathologiques. Les troubles du métabolisme phosphocalcique sont bien souvent absents chez les patients non insuffisants rénaux et n'interviennent donc pas directement dans le déclenchement de la maladie. Mais ces dernières avancées ne permettent pas encore d'expliquer pourquoi la calciphylaxie touche davantage les patients avec IRC terminale que les patients non insuffisants rénaux.

Ce dernier chapitre va permettre de faire le point sur les dernières connaissances concernant le mécanisme supposé de calcification active des artérioles chez ces patients (figure 18).

1. Calcifications vasculaires

Les calcifications artériolaires seraient issues d'un mécanisme actif à médiation cellulaire, proche de l'ostéogénèse. Ce mécanisme implique un déficit des protéines inhibitrices, une transformation des cellules musculaires lisses en « ostéoblast-like cell » aboutissant à la formation des dépôts calciques dans les parois des artérioles. En revanche les raisons de la sélectivité de ce mécanisme pour les artérioles uniquement restent pour le moment inconnues.

Cette nouvelle approche physiopathologique est principalement décrite chez les patients insuffisants rénaux.

La **voie du nuclear factor kappa-B (NF-κB)**, via l'activation du récepteur RANK, est impliquée dans la genèse des calcifications vasculaires. Le NF-κB est un facteur de transcription clé dans la synthèse de nombreux facteurs de croissance, de médiateurs de l'inflammation et de cytokines.(45) Cette voie de signalisation NF-κB/RANK peut être activée par des agents infectieux, par l'inflammation chronique, l'hyperurémie (insuffisants rénaux) ou par la présence de radicaux libres libérés en cas de **stress oxydatif**. Toutes les maladies entraînent du stress oxydatif (obésité, diabète, facteur de risque cardiovasculaire, pathologie auto-immune, etc.).

L'activation de cette voie va entraîner une cascade cytokinique **diminuant l'efficacité des protéines inhibitrices de calcification vasculaire** (protéine matricielle Gla, fétuine-A et

ostéopontine). Elle va activer la **transformation des cellules musculaires lisses vasculaires en « osteoblast-like cell »**.(45) Dans cette transformation ostéoblastique des cellules musculaires lisses vasculaires, la voie de signalisation principalement impliquée fait intervenir le « **bone morphogenic protein 2** » (BMP 2), qui appartient à la superfamille des TGF (transforming growth factor).

Cette BMP-2 est inhibée par la protéine matricielle Gla, qui est une protéine vitamine K dépendante. Cette voie inhibitrice est donc inactivée en cas de prise d'AVK, ce qui en fait un facteur de risque de calciphylaxie.(46)

Si la fonction de la BMP-2 n'est plus inhibée par la protéine Gla active, ceci aboutit à une expression augmentée d'un facteur de transcription de l'ostéogenèse appelé Runx2. Runx2 est impliqué dans le contrôle de l'expression des protéines matricielles nécessaires à la formation des calcifications. Il y a alors une augmentation de ces protéines comme l'ostéopontine ou le collagène de type 1 permettant la formation des cristaux phosphocalciques sous forme de cristaux d'hydroxyapatites dans les parois artérielles.

La fétuine-A est une glycoprotéine ubiquitaire synthétisée par le foie. Son rôle est d'inhiber la précipitation du produit phosphocalcique mais ne permet pas de dissoudre les cristaux d'hydroxyapatite déjà formés. La diminution de son taux circulant dans la calciphylaxie ne permet plus d'inhiber la formation des calcifications extra osseuses.(2,14,17,21,31,40,45)

Une étude récente a montré une augmentation de l'expression de BMP-2, de Runx2 et de protéine Gla inactivée dans les lésions de calciphylaxie. Il y avait également des remaniements matriciels importants avec des dépôts d'hydroxyapatite qui est un complexe phosphocalcique. Ils retrouvaient une surexpression de l'ostéopontine, du collagène de type 1, de la sclérotine, de la fibronectine, de la laminine dans les tissus atteints.(47)

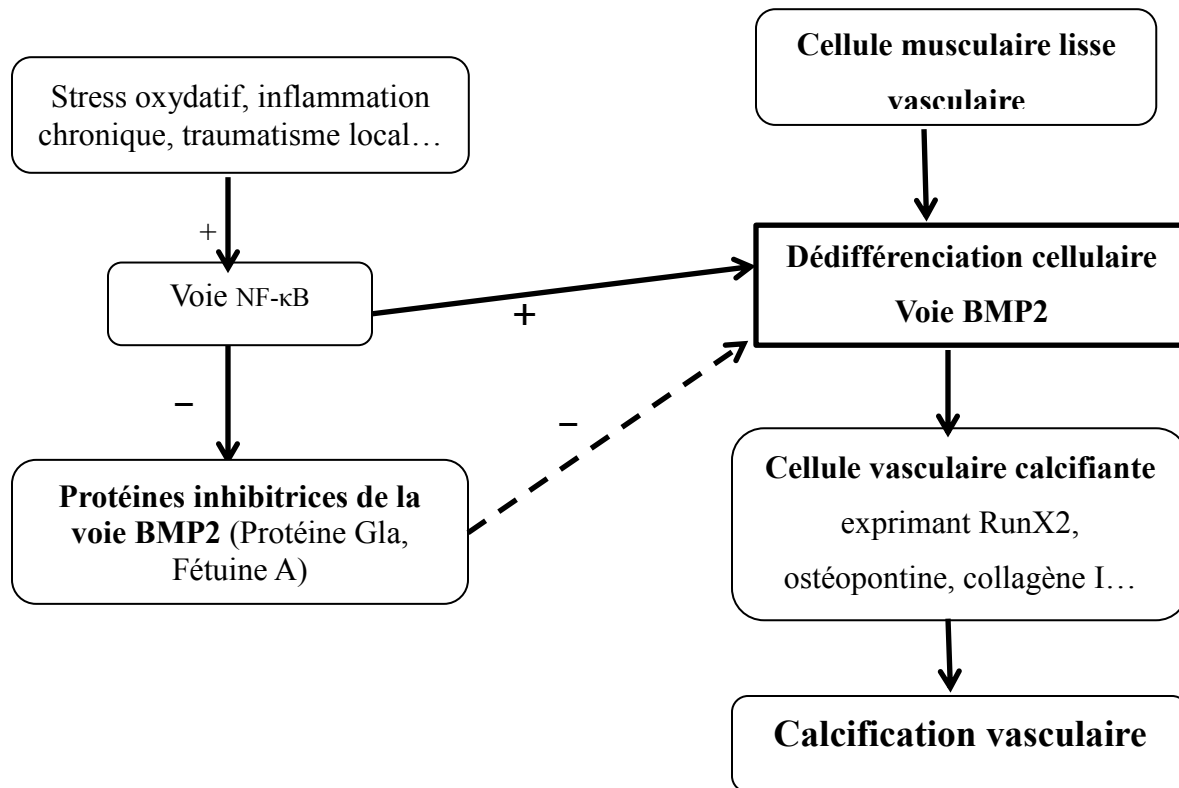


Figure 18 : schématisation des nouvelles hypothèses physiopathologiques.

2. Mécanisme de thrombose vasculaire

Cependant, la calcification des artérioles n'est probablement pas suffisante pour provoquer les lésions de calciphylaxie, surtout en présence d'ulcération nécrotique résultant de phénomène thrombotique.(45,48)

Un état d'**hypercoagulabilité** pourrait être un facteur déclenchant, d'autant qu'une régression des lésions a été obtenue avec l'administration d'héparine ou de fibrinolytiques. Les étiologies des états d'hypercoagulabilité sont diverses comme les troubles de l'hémostase (déficit en protéines C ou S, antiphospholipide, hypoalbuminémie...) ou les dysfonctions endothéliales médiées par l'inflammation qui entraînent une perturbation de la biodisponibilité du monoxyde d'azote par cascade cytokinique (traumatisme local, injection sous-cutanée, biopsie).

Les **variations du flux sanguin** seraient également des facteurs favorisant la survenue de thrombose : épisodes hypotensifs, les phénomènes de torsion des artérioles hypodermique en cas d'obésité...

L'état d'hypercoagulabilité et les variations du flux sanguin constituent deux éléments de la triade de Virchow. Le dernier élément correspond aux **anomalies pariétales** constituées ici par les calcifications artériolaires.(40)

La **triade de Virchow** est ainsi complète et des thromboses des artérioles peuvent apparaître.(45)

3. Physiopathologie et facteurs de risque de calciphylaxie

Les facteurs de risque de calciphylaxie interviennent à différents niveaux dans ce mécanisme physiopathologique supposé :

- l'obésité, les néoplasies, les maladies auto-immunes, maladies auto-inflammatoires et le diabète entraînent un stress oxydatif activant la voie du NF- κ B et donc favorisent la calcification vasculaire, augmentent la production de cytokines inflammatoires aboutissant à des lésions endothéliales. Les traumatismes locaux sont davantage considérés comme des facteurs déclenchants avec un risque de thrombose par lésion endothéliale vasculaire.
- Le sexe féminin est un facteur de risque d'AC car les hormones sexuelles féminines permettraient de stimuler l'activité ostéoblastique et d'inhiber l'activité ostéoclastique par leurs impacts sur les cascades cytokiniques et notamment la voie du NF- κ B.
- l'hyperparathyroïdie provoque une réabsorption du calcium et une diminution de la réabsorption du phosphore au niveau rénal engendrant une hypercalcémie et hypophosphorémie. La plupart du temps, elle entraîne une variation du produit phosphocalcique favorisant les calcifications vasculaires et la PTH est activatrice directe de la voie NF- κ B. En cas de néoplasie, il peut y avoir une production de PTHrelated-peptide qui a une action proche de la PTH.
- Les pathologies hépatiques peuvent être à l'origine de la diminution de fétuine-A, molécule inhibant la formation des calcifications. Elles peuvent également être à l'origine d'état d'hypercoagulabilité.

- les AVK privent les protéines vitamine K dépendantes telles que la protéine matricielle Gla qui a une action inhibitrice sur les calcifications vasculaires en inhibant la protéine BMP-2.
- l'apport de vitamine D est procalcifiant. Sa forme active (1,25-OH-vitamines D3) ou calcitriol augmente l'absorption intestinale de calcium et augmente le taux sanguin de calcium ionisé. En résultent une baisse de la PTH et une diminution d'excrétion du phosphore d'où l'augmentation du produit phosphocalcique. De plus, elle agit aussi au niveau cellulaire en inhibant la sécrétion autocrine et paracrine d'une PTHrp.
- les corticoïdes ont une action stimulant la voie du NF- κ B donc une action procalcifiante. Ils sont ainsi considérés comme un facteur de risque de calciphylaxie.

C. Limites de l'étude

Comme pour toutes les études portant sur la calciphylaxie du patient non insuffisant rénal, notre échantillon est trop petit pour pouvoir formuler des conclusions sur la pathologie. De plus ce travail est rétrospectif avec les soucis inhérents à ce type d'étude avec des données manquantes mais surtout des biais de mémorisation avec probable oubli de patients. Une étude prospective semble toutefois difficilement envisageable au vu de la faible incidence de cette maladie.

De plus, les dermatologues du GAD ne sont pas représentatifs de l'ensemble des Services de Dermatologie des Hôpitaux de France, il y a donc ici un biais de recrutement avec probablement des patients qui n'ont pas été inclus alors qu'ils ont de véritable ACNU mais prise en charge dans des hôpitaux ne travaillant pas avec le GAD. Il faudrait donc envisager un travail national avec les départements d'information médicale (DIM) de chacun des hôpitaux français afin d'avoir un recueil le plus exhaustif possible des cas d'ACNU.

Dans notre échantillon, nous avons inclus la patiente P10 alors même qu'elle ne répond pas aux critères d'inclusion histologiques mais le diagnostic était retenu sur la clinique, l'imagerie et l'évolution. Conformément au protocole, cette patiente aurait dû être exclue mais devant le très faible effectif de la série, il a été décidé de la maintenir dans notre étude.

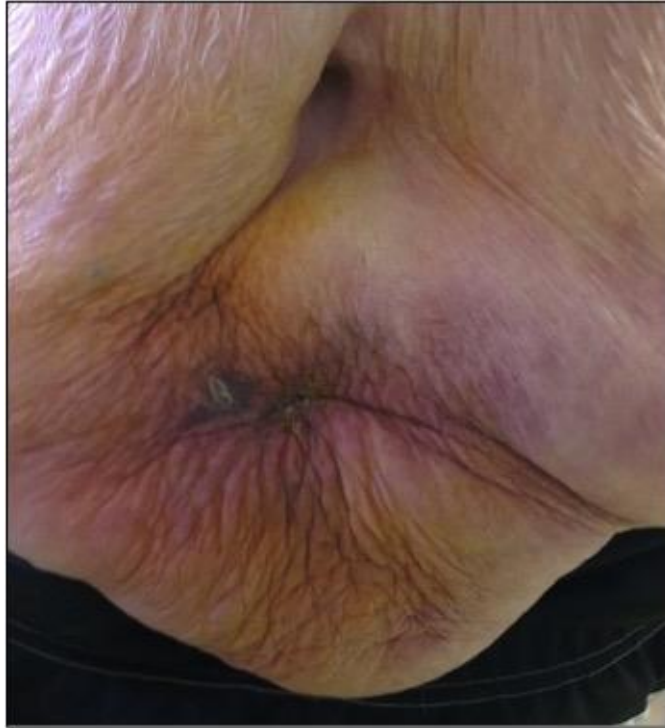
VI. Conclusion

Nous confirmons que la calciphylaxie chez les patients non insuffisants rénaux est une pathologie rare au pronostic réservé. Il est pourtant important d'évoquer le plus précocement possible le diagnostic chez ces patients pour rapidement pouvoir les prendre en charge afin de prévenir les infections et ainsi éviter le décès. A travers notre série de 10 patients, nous avons retrouvé des facteurs de risque classiquement décrits dans la littérature (prédominance féminine, l'obésité, pathologie auto-immune, diabète, cirrhose hépatique, hyperparathyroïdie primaire et utilisation de corticoïde systémique). Les évolutions cliniques et aspects biologiques sont également similaires. Les analyses histologiques permettent le plus souvent un diagnostic de certitude mais ne sont pas toujours contributives. Enfin, nous avons mis en évidence l'hétérogénéité des prises en charge thérapeutiques en fonction des expériences de chacun. Notre série est malheureusement trop petite pour pouvoir établir des recommandations ou mettre en évidence de nouveaux facteurs de risque.

La physiopathologie actuellement décrite permettrait de comprendre pourquoi cette maladie peut survenir chez nos patients en dehors de toute insuffisance rénale. Il s'agirait avant tout d'une maladie multifactorielle avec une phase active de transformation des cellules musculaires lisses vasculaires en cellules à phénotype d'ostéoblaste sans que le mécanisme exact de déclenchement ne soit connu. Une fois cette dédifférenciation cellulaire faite, les parois des artérioles dermiques et hypodermiques peuvent se calcifier avec des phénomènes possibles de thromboses, à l'occasion d'un événement précipitant, entraînant sur le plan clinique l'apparition de ces vastes lésions nécrotiques douloureuses. Nous ne sommes pas en mesure pour le moment d'expliquer cette si faible incidence de la calciphylaxie alors que les facteurs de risque sont eux fréquents. Une étude s'intéressant à la composition physico-chimique des lésions de calciphylaxie vient de débuter en collaboration avec le GAD pour tenter de répondre à cette question sur l'origine exacte des dépôts calciques et peut-être comprendre pourquoi les lésions de calciphylaxie intéressent principalement les artérioles cutanées.

Annexe 1

Evolution clinique de la patiente P1



Lésion initiale lors de la première consultation avec réalisation de la biopsie cutanée profonde de cette lésion livédoïde abdominale atypique.



Après 1 mois d'évolution et après obtention des résultats histologiques confirmant la calciphylaxie, décision d'un traitement par TSS qui a rapidement été suspendu devant les effets indésirables. Un traitement par pamidronate a été initié en seconde ligne avec mise en place d'une TPN localement.



Evolution des lésions plus d'une année après le diagnostic, sous pamidronate et soins locaux simples avec des pansements interfaces.



Dernière photographie disponible de la patiente avec une cicatrisation presque complète de la lésion abdominale et cicatrisation des lésions des cuisses. Pas de nouvelles lésions depuis plus d'un an.

Annexe 2

FICHE DE RECUEIL - CALCIPHYLAXIE PATIENT NON INSUFFISANT RENAL	
<u>EPIDEMIOLOGIE</u>	
3 premières lettres du nom :	3 premières lettre du prénom :
sexe : F / M date de naissance :	origine ethnique : caucasien ou afro-américain ou asiatique
CHU d'origine / ville d'inclusion:	
<u>COMORBIDITES / PATHOLOGIES ASSOCIEES / TRAITEMENTS HABITUELS</u>	
<u>Facteurs de risques cardiovasculaires</u>	
obésité : - taille : m - poids : kg - IMC : kg/m ²	
HTA (≥140/90 mmHg) : oui / non	
diabète de type 2 : oui / non	insulinoréquant : oui / non
ATCD personnel de cardiopathie ischémique : oui / non si oui : année :	
ATCD personnel d'accident vasculaire cérébral : oui / non si oui : année :	
dyslipidémie : LDLc ≥ 1,6 g/l : oui / non HDL ≤ 0,4g/l : oui / non	
tabagisme (actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans) : oui / non nombre de PA :	
AOMI : oui / non si oui : stade : année :	
autres :	
<u>Pathologies associées</u>	
dénutrition : oui / non albumine < 35g/l : oui / non ou perte de 10% du poids habituel : oui / non	
pathologie hépatique (ex. cirrhose...) : oui / non	néoplasie : oui / non
si oui : laquelle : date de début :	si oui : laquelle : date de début :
exogénose chronique : oui / non	hémopathie : oui / non
si oui : laquelle : date de début :	si oui : laquelle : date de début :
hyperparathyroïdie primaire ou secondaire :	
si oui : laquelle :	date de début
pathologie auto-immune (ex. lupus, sclérodermie, thyroïdite...) : oui / non	
si oui : laquelle :	date de début
pathologie auto-inflammatoire (ex. maladie de crohn, Behçet, Horton...) : oui / non	
si oui : laquelle :	date de début
coagulopathie connue (ex. déficit en facteur V, antithrombine III, prot C ou S...) : oui / non	
si oui : laquelle :	date de début
autres :	
<u>Traitements associés</u>	
AVK : oui / non lequel : date d'introduction :	
héparine : oui / non si oui : HC / HBPM	
corticothérapie générale : oui / non si oui : dose et durée:	
insuline : oui / non	
chimiothérapie : oui / non	
autres :	
<u>DIAGNOSTIC</u>	
<u>Clinique :</u>	
date de début de la pathologie :	
facteurs déclenchants :	
aucun sepsis/choc septique bas débit (hypoTA) autre :	
description des lésions :	
plaques ou placards indurés douloureux :	
nombre de plaques:	
localisation :	
taille des plaques (2 plus grands axes) : <5cm x5cm 5-10cm x 5-10cm >10cmx10cm	
nécrotiques ou ulcérés ou ischémiques	
douleur : permanente ou intermittente	
autres types de lésions :	
nodules érythémato-violacés indurés : oui / non	

livedo : oui / non		si oui : localisation :		type :	
autre :					
photos disponibles dans le dossier du patient : oui / non					
<u>Histologique :</u>					
Biopsie cutanée incluant hypoderme:					
localisation de la biopsie:					
localisation des dépôts calciques dans la paroi des artéioles (von Kossa) :					
artéioles dermiques : oui / non					
segmentaire: oui / non		circonférentielle: oui / non		sous-intimale : oui / non	
artéioles hypodermiques : oui / non					
segmentaire : oui / non		circonférentielle : oui / non		sous-intimale : oui / non	
localisation des calcifications extra-vasculaires inter et/ou intraadipocytaires :					
interadipocytaire ou intraadipocytaire					
présence d'une thrombose intra-vasculaire : oui /non					
présence de fibrose intimale : oui/non					
compte-rendu histologique dans le dossier du patient : oui / non					
<u>Imagerie :</u>					
calcification des axes artériels : oui / non					
type d'imagerie réalisée :			localisation :		
CR d'examen joint : oui / non					
<u>Biologiques :</u>					
créatinine :	μmol/l	clairance MDRD :	mL/min		
calcémie corrigée :	mmol/l	calcémie ionisée :	mmol/l		
25OH Vit D :	ng/ml	1-25OH Vit D3 :	pg/ml		
phosphorémie :	mmol/l	PTH :	pg/ml		
produit phospho-calcique :		phosphatase alcaline:	UI/l		
glycémie à jeun :	g/l	LDL :	g/L		
HDL :	g/l	triglycérides :	g/L		
albumine :	g/l	préalbumine :	g/L		
anticorps anti-nucléaire :		facteur rhumatoïde :			
anticardiolipines :		anti-béta2GP1 :			
ANCA :		Electrophorèse protéines sériques :			
antiphospholipide :		TP :	%		
cryoglobuline :		cryofibrinogène :			
TCA :	sec (malade/témoin)	anticoagulant circulant :			
protéine C :	% / protéine S :	antithrombine III :		%	
TRAITEMENTS REALISES					
<u>soins locaux :</u>					
détersion médicale chimique ou mécanique : oui / non					
larvothérapie : oui / non					
débridement chirurgical : oui / non					
pressothérapie négative : oui / non					
caisson hyperbare : oui / non					
<u>traitements systémiques :</u>					
arrêt des AVK : oui / non					
arrêt supplémentation calcique : oui / non					
correction de la dénutrition : oui / non					
équilibration du diabète : oui / non					
supplémentation vit D : oui / non					
cinacalcet : oui / non					
thiosulfate de sodium : oui / non					
bisphosphonate : oui / non					
antiagrégants plaquetaires : oui / non					
<u>traitement chirurgical :</u>					
greffe cutanée : oui / non					
parathyroïdectomie : oui / non					

EVOLUTION

extension des lésions : oui / non ou stabilité des lésions : oui / non ou lésions en voie de cicatrisation : oui / non

- délai :

- sous quel traitement :

complication de la calciphylaxie :

surinfection locale

infection généralisée/sepsis

autres :

décès : oui / non

si oui : date de survenue :

cause :

autre :

Références bibliographiques

1. Weenig RH, Sewell LD, Davis MDP, McCarthy JT, Pittelkow MR. Calciphylaxis: natural history, risk factor analysis, and outcome. *J Am Acad Dermatol*. 2007 Apr;56(4):569–79.
2. Nigwekar SU, Wolf M, Sterns RH, Hix JK. Calciphylaxis from nonuremic causes: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2008 Jul;3(4):1139–43.
3. Aoun A, Baubion E, Banydeen R, Quist D, Urena-torres P, Ekindi N, et al. Incidence et caractéristiques de la calciphylaxie en Martinique, de 2006 à 2012. *Ann Dermatol Vénérologie*. 2014 Dec;141(12):S299.
4. Angelis M, Wong LL, Myers SA, Wong LM. Calciphylaxis in patients on hemodialysis: a prevalence study. *Surgery*. 1997 Dec;122(6):1083–9; discussion 1089–90.
5. Fine A, Zacharias J. Calciphylaxis is usually non-ulcerating: Risk factors, outcome and therapy. *Kidney Int*. 2002 Jun;61(6):2210–7.
6. Mazhar AR, Johnson RJ, Gillen D, Stivelman JC, Ryan MJ, Davis CL, et al. Risk factors and mortality associated with calciphylaxis in end-stage renal disease. *Kidney Int*. 2001 Jul;60(1):324–32.
7. Lorriaux A, Chaby G, Dhaille F, Dadban A, Arnault JP, Dillies AS, et al. Nonuraemic calciphylaxis: response to treatment with pamidronate and negative pressure therapy. *Clin Exp Dermatol*. 2015 Jan;40(1):52–5.
8. Shah S, Larson A, Datta Y. Calciphylaxis in catastrophic antiphospholipid antibody syndrome. *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb*. 2015 Jun;26(4):467–8.
9. Sibai H, Ishak RS, Halawi R, Otrock ZK, Salman S, Abu-Alfa A, et al. Non-uremic calcific arteriopathy (calciphylaxis) in relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma: a previously unreported association. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2012 Mar 1;30(7):e88–90.
10. Au S, Crawford RI. Three-dimensional analysis of a calciphylaxis plaque: clues to pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2002 Jul;47(1):53–7.
11. Karwowski W, Naumnik B, Szczepański M, Myśliwiec M. The mechanism of vascular calcification - a systematic review. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. 2012 Jan;18(1):RA1–11.
12. Latus J, Kimmel M, Ott G, Ting E, Alschér MD, Braun N. Early Stages of Calciphylaxis: Are Skin Biopsies the Answer. *Case Rep Dermatol*. 2011;3(3):201–5.

13. Andersen LK, Lehman JS, Davis MDP. Calciphylaxis is a cutaneous process without involvement of internal organs in a retrospective study of postmortem findings in three patients. *Acta Derm Venereol.* 2014 May;94(3):298–302.
14. Senet-Hausfater P. Calciphylaxie cutanée : une urgence diagnostique et thérapeutique. 2013 Sep;225:21–5.
15. Mochel MC, Arakaki RY, Wang G, Kroshinsky D, Hoang MP. Cutaneous calciphylaxis: a retrospective histopathologic evaluation. *Am J Dermatopathol.* 2013 Jul;35(5):582–6.
16. 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 Dec;67(6):1296–301.
17. Perceau G. [Uraemic and non-uraemic calcific arteriopathy: The need for rapid diagnosis and therapy]. *Ann Dermatol Vénéréologie.* 2015 Sep;142(8-9):506–12.
18. Saurat J-H, Masouyé I. Hypodermes. In: *Dermatologie et Infections sexuellement transmissibles.* Masson. Paris; 2009. p. 338–45.
19. Vedvyas C, Winterfield LS, Vleugels RA. Calciphylaxis: a systematic review of existing and emerging therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2012 Dec;67(6):e253–60.
20. Wilmer WA, Magro CM. Calciphylaxis: Emerging Concepts in Prevention, Diagnosis, and Treatment: Calciphylaxis. *Semin Dial.* 2008 Sep 23;15(3):172–86.
21. Duval A, Moranne O, Vanhille P, Hachulla E, Delaporte E. [Calcific arteriopathy (Calciphylaxis)]. *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Française Médecine Interne.* 2006 Mar;27(3):184–95.
22. 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 Dec;33(6):954–62.
23. Ruggian JC, Maesaka JK, Fishbane S. Proximal calciphylaxis in four insulin-requiring diabetic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 1996 Sep;28(3):409–14.
24. Emohare O, Kowal-Vern A, Wiley D, Latenser BA. Vacuum-Assisted Closure Use in Calciphylaxis: *J Burn Care Rehabil.* 2004 Mar;25(2):161–4.
25. Pliquet RU, Schwock J, Paschke R, Achenbach H. Calciphylaxis in chronic, non-dialysis-dependent renal disease. *BMC Nephrol.* 2003 Sep 29;4:8.

26. Tittelbach J, Graefe T, Wollina U. Painful ulcers in calciphylaxis - combined treatment with maggot therapy and oral pentoxifyllin. *J Dermatol Treat*. 2001 Dec;12(4):211–4.
27. Ning MS, Dahir KM, Castellanos EH, McGirt LY. Sodium thiosulfate in the treatment of non-uremic calciphylaxis. *J Dermatol*. 2013 Aug;40(8):649–52.
28. da Costa JB, da Costa AG, Gomes MM. Pamidronate as a treatment option in calciphylaxis. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2008 Sep;22(9):1128–30.
29. Torregrosa JV, Durán CE, Barros X, Blasco M, Arias M, Cases A, et al. Successful treatment of calcific uraemic arteriopathy with bisphosphonates. *Nefrol Publ Of Soc Esp Nefrol*. 2012 May 14;32(3):329–34.
30. Velasco N, MacGregor MS, Innes A, MacKay IG. Successful treatment of calciphylaxis with cinacalcet-an alternative to parathyroidectomy? *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2006 Jul;21(7):1999–2004.
31. Kalajian AH, Malhotra PS, Callen JP, Parker LP. Calciphylaxis With Normal Renal and Parathyroid Function: Not as Rare as Previously Believed. *Arch Dermatol*. 2009 Apr 1;145(4).
32. Basile C, Montanaro A, Masi M, Pati G, De Maio P, Gismondi A. Hyperbaric oxygen therapy for calcific uremic arteriopathy: a case series. *J Nephrol*. 2002 Dec;15(6):676–80.
33. Nigwekar SU, Kroshinsky D, Nazarian RM, Goverman J, Malhotra R, Jackson VA, et al. Calciphylaxis: risk factors, diagnosis, and treatment. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2015 Jul;66(1):133–46.
34. Malabu UH, Roberts LJ, Sangla KS. Calciphylaxis in a morbidly obese woman with rheumatoid arthritis presenting with severe weight loss and vitamin D deficiency. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. 2011 Aug;17(4):e104–8.
35. Lloret Ruiz C, Molés Poveda P, Barrado Solís N, Gimeno Carpio E. Non-uremic calciphylaxis in a female patient with rheumatoid arthritis. *Med Clínica Engl Ed*. 2016 Jan;146(1):44–5.
36. Dominguez AR, Goldman SE. Nonuremic calciphylaxis in a patient with rheumatoid arthritis and osteoporosis treated with teriparatide. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Feb;70(2):e41–2.
37. Akhtar E, Parikh DA, Torok NJ. Calciphylaxis in a Patient With Alcoholic Cirrhosis. *ACG Case Rep J*. 2015 Jul;2(4):209–10.
38. Buchet S, Humbert P, Blanc D, Derancourt C, Berthelay S, Agache P. calciphylaxis associated with adrenal failure. *Eur J Dermatol EJD*. 1991 Nov;1(2):105.
39. Mastruserio DN, Nguyen EQ, Nielsen T, Hessel A, Pellegrini AE. Calciphylaxis

- associated with metastatic breast carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 1999 Aug;41(2):295–8.
40. Jeong HS, Dominguez AR. Calciphylaxis: Controversies in Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. *Am J Med Sci.* 2016 Feb;351(2):217–27.
 41. Buchet S, Blanc D, Humbert P, Derancourt C, Arbey-Gindre F, Atallah L, et al. [Calcifying panniculitis]. *Ann Dermatol Vénéréologie.* 1992;119(9):659–66.
 42. Erdel BL, Juneja R, Evans-Molina C. A case of calciphylaxis in a patient with hypoparathyroidism and normal renal function. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol.* 2014 Jun;20(6):e102–5.
 43. 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 Aug;32(2):186–90.
 44. Bae GH, Nambudiri VE, Bach DQ, Danziger J, Faulkner-Jones B, McMahon C, et al. Rapidly Progressive Nonuremic Calciphylaxis in the Setting of Warfarin. *Am J Med.* 2015 Oct;128(10):e19–21.
 45. Weenig RH. Pathogenesis of calciphylaxis: Hans Selye to nuclear factor κ -B. *J Am Acad Dermatol.* 2008 Mar;58(3):458–71.
 46. Sowers KM, Hayden MR. Calcific Uremic Arteriopathy: Pathophysiology, Reactive Oxygen Species and Therapeutic Approaches. *Oxid Med Cell Longev.* 2010;3(2):109–21.
 47. 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 arteriopathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2013 Apr 1;28(4):856–68.
 48. Harris RJ, Cropley TG. Possible role of hypercoagulability in calciphylaxis: review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* 2011 Feb;64(2):405–12.

RÉSUMÉ

Introduction : La calciphylaxie est une maladie touchant principalement les patients insuffisants rénaux. De façon plus exceptionnelle, des patients non insuffisants rénaux (ACNU) en sont atteints. Le but de notre travail était de colliger les cas français d'ACNU et d'argumenter les différentes hypothèses physiopathologiques.

Observation : Dix cas ont été inclus, 8 femmes et 2 hommes, d'âge moyen de 69,7ans dont le diagnostic a été retenu sur des critères cliniques (plaques indurées douloureuses ulcéro-nécrotiques des zones adipeuses) et histologiques (dépôts calciques dans les parois des artérioles dermiques ou hypodermiques), avec une clairance MDRD > 30ml/min de 1990 à 2016. Les facteurs de risque d'ACNU étaient conformes à ceux habituellement retrouvés. Les prises en charge thérapeutiques étaient hétérogènes associant des soins locaux et l'utilisation du thiosulfate de sodium et des bisphosphonates. Le pronostic de nos patients était sombre avec 4 décès dont 3 d'origine infectieuse.

Discussion : Les nouvelles hypothèses physiopathologiques permettraient d'expliquer l'ACNU avec une phase active de dédifférenciation des cellules musculaires lisses vasculaires en cellules à phénotype ostéoblastique. Notre série est malheureusement trop petite pour pouvoir établir des recommandations ou mettre en évidence de nouveaux facteurs de risque, toutefois elle encourage à poursuivre le recueil national afin de mieux appréhender cette pathologie rare et méconnue.

Conclusion : L'ACNU est une pathologie peu fréquente, de diagnostic difficile et dont le traitement requiert une approche multidisciplinaire. Les dernières découvertes physiopathologiques permettent de mieux comprendre les mécanismes impliqués dans cette maladie, certains points restent à élucider comme l'atteinte élective des artérioles cutanées.

Mots clés : calciphylaxie ; non urémique ; insuffisance rénale terminale ; facteurs de risque ; anti-vitamine K ; physiopathologie

ABSTRACT

Introduction: Calciphylaxis is a rare disease affecting patients with end-stage renal failure. On rare occasions, it may occur in the absence of renal failure or in patients with normal renal function. The aim of our study was to collate the French case of nonuremic calciphylaxis (NUC) and offer different pathophysiological hypotheses.

Observation: Ten cases were included, 8 women and 2 men with a mean age of 69,7 years. The diagnosis was based on clinical criteria (painful indurated plaques with central cutaneous necrosis on fatty area) and histological criteria (calcification within the media of dermal and hypodermal arterioles) associated with clearance more than 30ml/min from 1990 to 2016. The risk factors of NUC were consistent with those usually found. The therapeutic management was heterogeneous involving local care and use of sodium thiosulphate and bisphosphonates systemically. The prognosis of our patients was poor with 4 deaths. Three among them was of infectious origin.

Discussion: The new pathophysiological hypotheses could explain NUC with an active phase of dedifferentiation of vascular smooth muscle cells into osteoblast phenotype cells. Unfortunately, our case series is too small to establish recommendations or to add new risk factors. However, we recommend that this topic be further investigated for better understanding this rare pathology.

Conclusion : The NUC is a uncommon pathology which is difficult to treat and requires a multidisciplinary approach. The latest physiopathological discoveries facilitates a better comprehension of this disease's mechanism, certain points should be made clear as why NUC has tendency to affect cutaneous arterioles.

Key words: calciphylaxis ; nonuremic ; end-stage renal failure ; risk factors ; vitamin K antagonist ; physiopathology.