



**HAL**  
open science

# Évaluation de l'administration précoce du natrium thiosulfate sur la réduction de la mortalité des patients atteints de calciphylaxie : étude de cohorte rétrospective nationale de patients traités entre 2012 et 2016 dans le cadre d'une ATU nominative

Isabelle Mousnier

## ► To cite this version:

Isabelle Mousnier. Évaluation de l'administration précoce du natrium thiosulfate sur la réduction de la mortalité des patients atteints de calciphylaxie : étude de cohorte rétrospective nationale de patients traités entre 2012 et 2016 dans le cadre d'une ATU nominative. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02498932

**HAL Id: dumas-02498932**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02498932>**

Submitted on 4 Mar 2020

**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.

Thèse présentée pour l'obtention du  
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 27 juin 2019

Par MOUSNIER Isabelle

Née le 07 juillet 1985 à Bordeaux

**Evaluation de l'administration précoce du natrium  
thiosulfate sur la réduction de la mortalité des patients  
atteints de calciphylaxie**

**Etude de cohorte rétrospective nationale de patients traités entre  
2012 et 2016 dans le cadre d'une ATU nominative**

Directeur de thèse  
Docteur Albert Trinh-Duc

Jury

Monsieur le Professeur Christian Combe  
Monsieur le Professeur Lionel Couzi  
Madame le Professeur Maryvonne Hourmant  
Monsieur le Professeur Julien Seneschal  
Madame le Docteur Valérie De Précigout

Président  
Rapporteur  
Juge  
Juge  
Juge

## REMERCIEMENTS

---

Au **Docteur Albert Trinh-Duc**, urgentiste, Praticien Hospitalier au centre hospitalier d'Agén, Vice-Président de la commission d'évaluation initiale bénéfice risque au sein de l'ANSM

Tu as fait naître ce projet, et tellement plus que simplement m'accompagner vers son aboutissement. Merci pour ta confiance, ton aide et ta disponibilité, reçois toute ma reconnaissance et mon profond respect.

A **Monsieur le Professeur Christian Combe**, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, service de néphrologie-transplantation-dialyse-aphérèses au CHU de Bordeaux

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse ; je vous remercie de l'intérêt que vous y portez et vous prie de croire en ma respectueuse considération.

A **Monsieur le Professeur Lionel Couzi**, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, service de néphrologie-transplantation-dialyse-aphérèses au CHU de Bordeaux

Je vous remercie d'avoir accepté avec intérêt d'être le rapporteur de ma thèse et de la juger. Veuillez recevoir ma plus cordiale gratitude.

A **Madame le Pr Maryvonne Hourmant**, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, Chef de service de néphrologie-immunologie clinique au CHU de Nantes, Vice-Présidente de la Société Francophone de Néphrologie Dialyse et Transplantation

Vous avez accepté de faire partie de ce jury de thèse, je vous remercie sincèrement pour votre gentillesse et votre implication dans ce travail. Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance.

A **Monsieur le Professeur Julien Seneschal**, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, service de dermatologie générale, inflammatoire et auto-immune au CHU de Bordeaux

Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse et accordé de l'attention à ce travail. Veuillez croire en ma respectueuse considération.

A **Madame le Docteur Valérie De Précigout**, Praticien Hospitalier, responsable de l'unité de dialyse du service de néphrologie-transplantation-dialyse-aphérèses au CHU de Bordeaux

Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse et accordé de l'attention à ce travail. Veuillez croire en ma respectueuse considération.

Au **Docteur David Larmet Burgeot**,

Pour ta participation active en tant qu'investigateur dans cette étude, ton aide et tes conseils avisés.

Au **Professeur Gabriel Choukroun**, Président de la Société Francophone de Néphrologie Dialyse et Transplantation

Merci d'avoir accordé de votre temps pour promouvoir cette étude auprès des néphrologues.

A **Monsieur Jean-Michel Race**, Directeur du pôle des médicaments en cardiologie, rhumatologie, stomatologie, endocrinologie, gynécologie, urologie, pneumologie, ORL, allergologie

A **Monsieur Mahmoud Zuriek**, Directeur scientifique de la stratégie européenne

Et à **Madame le docteur Camille Schurtz**, évaluatrice du pôle politiques publiques et processus d'innovation

au sein de l'ANSM

Pour m'avoir permis de débiter ce travail dans un cadre solide, sous la notoriété de l'ANSM.

Au **Professeur Antoine Pariente**, Responsable du Centre Régional de Pharmacovigilance de Bordeaux

Et à **Monsieur Clément Mathieu**, statisticien dans l'équipe de pharmaco épidémiologie du Pr Antoine Pariente

Pour avoir gracieusement réalisé l'analyse statistique de cette étude.

A **Monsieur le Pr Thierry Trenque**, Directeur du Centre Régional de Pharmacovigilance de Reims,

Pour votre implication dans la relecture, l'enrichissement, et la validation du questionnaire patient.

A **tous les médecins et pharmaciens des CRPV ayant participé au recrutement des données patient** nécessaires à l'avancée de cette étude, pour le temps précieux que vous avez pu y accorder.

**A ma famille**, pour votre présence, vos encouragements certains,  
**et plus particulièrement mes parents**, pour m'avoir accordé votre confiance dès le début de ce long parcours, et m'avoir permis d'en arriver là en m'offrant les conditions les plus favorables pour réussir.

A **Jérôme**, qui partage ma vie, pour ton soutien au quotidien, ta patience pendant le temps consacré à la réalisation de ce travail et ton aide cruciale dans le maniement des outils informatiques qui me fait désespérément défaut.

A **ma fille Jade**, pour ton énergie positive qui m'encourage tant.

A **ma belle-famille**, pour sa bienveillance. Je suis heureuse de pouvoir enfin vous dire que ma thèse est aboutie.

# TABLE DES MATIERES

---

<b>Liste des abréviations</b> .....	<b>5</b>
<b>Résumé</b> .....	<b>6</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>8</b>
<b>Patients et méthodes</b> .....	<b>13</b>
Patients .....	13
Recueil de données .....	13
Analyse statistique .....	14
Ethique .....	15
<b>Résultats</b> .....	<b>16</b>
Caractéristiques des patients .....	16
Prise en charge thérapeutique .....	20
Evolution : lésions, tolérance du traitement, douleurs .....	22
Mortalité .....	26
Réponse à l'objectif principal.....	27
<b>Discussion</b> .....	<b>29</b>
<b>Conclusion</b> .....	<b>38</b>
<b>Références</b> .....	<b>40</b>
<b>Annexes</b> .....	<b>44</b>
<b>Serment d'Hippocrate</b> .....	<b>46</b>

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

---

ACU : Artériolopathie calcifiante urémique.

ACNU : Artériolopathie calcifiante non urémique.

AMM : Autorisation de mise sur le marché.

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé.

ATU : Autorisation temporaire d'utilisation.

AVK : Anti-vitamine K.

DFG : Débit de filtration glomérulaire = clairance de la créatinine exprimée en mL/min.

DMO : Densité minérale osseuse.

ECG : Electrocardiogramme.

IMC : Indice de masse corporelle.

IRC : Insuffisant rénal chronique.

NACO : Nouveaux anticoagulants.

PSUR : Periodic Safety Update Report

STS : Natrium thiosulfate.

VAC thérapie : Vacuum Assisted Closure, traitement des plaies par pression négative.

## RESUME

---

**Introduction :** La calciphylaxie est une microangiopathie artériolaire thrombosante cutanée principalement observée chez les patients en insuffisance rénale sévère, terminale et dialysés, mais pouvant aussi toucher de façon plus sporadique les patients normaux rénaux ou insuffisants rénaux modérés. C'est une pathologie rare au pronostic redoutable, la mortalité à 1 an pouvant atteindre 80%, principalement par surinfection des lésions cutanées ulcéro-nécrotiques. Elle impose donc un diagnostic précoce et l'instauration rapide d'une prise en charge multimodale incluant généralement l'administration de thiosulfate de sodium.

**Objectifs :** L'objectif principal était d'évaluer l'influence du délai d'introduction du natrium thiosulfate sur la réduction de la mortalité liée à la calciphylaxie.

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer l'efficacité du natrium thiosulfate sur la réduction de la consommation d'antalgiques et sur l'évolution des lésions, ainsi que la sécurité portant sur les effets indésirables déclarés.

**Méthodes :** Tous les patients traités par natrium thiosulfate pour une calciphylaxie dans le cadre des ATU de cohorte en France entre 2012 et 2016 ont été inclus rétrospectivement. Un questionnaire a été établi pour recueillir les données cliniques, biologiques et thérapeutiques des patients à l'apparition des lésions, les différents traitements mis en œuvre, les effets secondaires éventuels, ainsi que l'évolution des lésions et le statut vivant ou décédé du patient à 1 an du début du traitement par natrium thiosulfate.

**Résultats :** 175 patients ont été inclus, répartis en 2 sous-groupes calciphylaxie urémique de 155 patients et non urémique de 9 patients. 11 patients n'ont pas pu être classés dans l'un ou l'autre de ces 2 sous-groupes en raison de données manquantes mais ont été inclus dans l'analyse globale des 175 patients.

35,8% des patients ont présenté des effets indésirables liés au natrium thiosulfate mais 32,8% n'ont pas eu d'effet indésirable grave. Les effets indésirables les plus fréquents étaient les nausées (25,6%), associées ou non aux vomissements (12%), l'augmentation du trou anionique (5,3%), et l'acidose métabolique (5,3%). Aucun effet secondaire n'a provoqué de décès, d'incapacité ou d'invalidité.

Le pourcentage de patients consommant des antalgiques à 1 an de l'instauration du natrium thiosulfate (47,9%) était inférieur de celui à 3 mois (55,9%). L'arrêt des antiépileptiques et la diminution de 1 ou 2 paliers d'antalgiques concernait le plus grand nombre de patients.

L'évolution des lésions n'a pas été défavorable pour plus de la moitié des patients ; 37% se sont rétablis, les lésions sont restées stables pour 22,9% d'entre eux et ont régressé dans 8,4% des cas.

Le taux de mortalité toutes causes à 1 an du début du traitement par natrium thiosulfate était de 51,3% sur l'ensemble de la population (dont 45,3% étaient liés à la calciphylaxie), de 50,4% dans le groupe ACU, et de 71,4% dans le groupe ACNU où aucun décès n'était lié à la calciphylaxie. 45% des patients décédés de calciphylaxie sont décédés dans les 35 jours suivant l'apparition des lésions, et ce seuil était de 32 jours pour la mortalité toutes causes. Les causes de décès liés à la calciphylaxie les plus fréquentes étaient les complications septiques dans 32,4% des cas, et l'altération de l'état général et/ou l'arrêt des soins qui représentaient également 32,4 % de cas supplémentaires.

**Conclusion** : L'influence de l'administration précoce du natrium sur la mortalité liée à la calciphylaxie n'a pas pu être déterminée en raison d'effectifs insuffisants et du nombre de données manquantes, et a donc été recherchée sur la mortalité toutes causes. Les résultats montrent que l'administration précoce de natrium thiosulfate n'a pas d'impact sur le décès toutes causes, après ajustement sur l'âge, le diabète et la situation des lésions.

# INTRODUCTION

---

La calciphylaxie est une microangiopathie artériolaire thrombosante cutanée, principalement observée chez les patients en insuffisance rénale terminale, dialysés, ou greffés rénaux, où elle est nommée artériolopathie urémique calcifiante (ACU) (1).

Elle atteint beaucoup plus rarement les sujets normaux rénaux ou en insuffisance rénale chronique non sévère, appelée dans ce cas artériolopathie calcifiante non urémique (ACNU) (2) (3).

Il s'agit d'une maladie rare, avec une prévalence allant de 1% pour les patients en insuffisance rénale chronique à 4% chez les dialysés (4), et une incidence annuelle estimée à 4,7 pour 1 000 000 habitants (5).

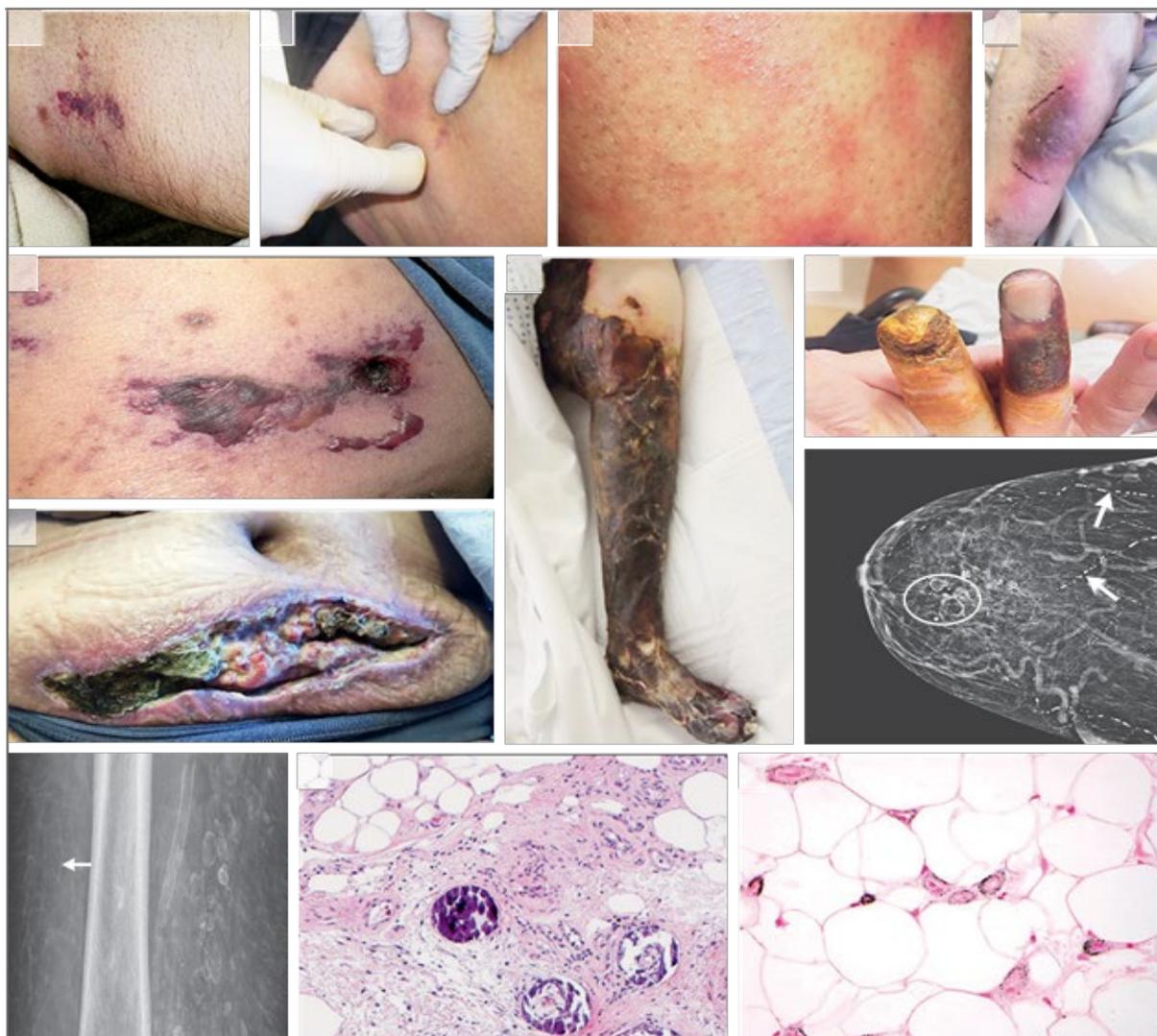
Le pronostic est sévère, la mortalité à 1 an atteignant 25 à 50 % chez les patients sans insuffisance rénale terminale (2) (6) et 45 à 80% chez les insuffisants rénaux terminaux (7) (8), principalement par surinfection des lésions cutanées entraînant sepsis et défaillance multiviscérale.

Les études suggèrent que les facteurs de risque les plus importants associés au développement de la calciphylaxie sont le genre féminin (sexe ratio 3:1), l'obésité (IMC >30 kg/m<sup>2</sup>), la présence d'un diabète, l'hypoalbuminémie et l'augmentation du produit phosphocalcique, un traitement au long cours par AVK, calcium, vitamine D, corticoïdes systémiques, des doses excessives de chélateurs intestinaux de phosphates calciques, l'hypercoagulabilité (comme le déficit en protéines C et S), ainsi que des facteurs locaux comme les traumatismes répétés (9) (10).

Il n'est pas certain que la dialyse péritonéale soit un facteur de risque dans le développement de la calciphylaxie (11) (12). En effet les études ne sont pas unanimes, d'autres retrouvant au contraire une incidence plus faible de la calciphylaxie dans la population des dialysés péritonéaux que des hémodialysés, évoquant une affection rare mais plus souvent mortelle (13).

Les facteurs protecteurs seraient les statines (14) et le cinacalcet (15).

La calciphylaxie provoque des lésions nodulaires, purpuriques, livédoïdes et ulcéro-nécrotiques indurées extrêmement douloureuses. (figure 1)



**Figure 1.** Manifestations cliniques, caractéristiques radiographiques et caractéristiques histologiques de la calciphylaxie.

**Issue de la publication suivante :** Nigwekar SU, Thadhani R, Brandenburg VM. Calciphylaxis. NEJM. 3 mai 2018;378(18):1704-14.

De gauche à droite et de haut en bas :

**Photos 1 à 5 :** manifestations précoces de la calciphylaxie : une tache violacée avec purpura réticulé environnant (photo 1), un nodule sous-cutané palpable avec érythème sus-jacent (photo 2), un érythème réticulé (photo 3), une induration avec décoloration sombre (photo 4) et plusieurs plaques avec livedo (photo 5).

**Photos 6 à 8 :** manifestations tardives : un ulcère nécrotique sous ombilical partiellement recouvert d'une escarre noire (photo 6), une jambe à l'aspect momifié (photo 7) et des doigts gangrenés (photo 8).

**Photo 9 :** la mammographie d'une patiente atteinte de calciphylaxie mammaire et montre des calcifications microvasculaires (flèches) et une nécrose de la graisse (ovale).

**Photo 10 :** calcifications microvasculaires en forme de filet (flèche), des calcifications extravasculaires sous-cutanées et une calcification de l'artère fémorale sur la radiographie d'un patient atteint de lésions de calciphylaxie ulcérées de la cuisse.

Une section de biopsie cutanée colorée à l'hématoxyline et à l'éosine (**photo 11**) montre une calcification basophile grossière, une hyperplasie fibro-intimale et un thrombus de fibrine dans des microvaisseaux dermiques et sous-cutanés avec panniculite septale. Une section de biopsie cutanée avec coloration de von Kossa (**photo 12**) montre des calcifications artériolaires et interstitielles fines. Les résultats pathologiques et radiographiques ne constituent pas en eux-mêmes un diagnostic de calciphylaxie et doivent être corrélés à la clinique.

On distingue les formes dites proximales, pouvant toucher le tronc, l'abdomen, les fesses, le périnée, et les racines des membres supérieurs et inférieurs, des formes distales atteignant les avant-bras, les mains, les jambes et les pieds, et les formes mixtes lorsque les lésions sont multifocales. Le pronostic est plus sévère lorsque la calciphylaxie se présente avec des lésions proximales (16), initialement ulcérées ou évoluant plus tardivement vers une forme ulcérée (11).

Sur le plan histologique, elle est caractérisée par une hyperplasie de l'intima, des calcifications de la média des artères de petit et moyen calibre avec microthrombi artériolaires et nécrose au niveau dermo-hypodermique, parfois accompagnées de panniculite avec calcifications extravasculaires. (figure 1)

Les colorations par Von Kossa ou rouge Alizarine semblent sensibiliser la détection de ces dépôts calciques en leur donnant une coloration noire ou rouge avec aspect biréfringent spécifique (17).

La caractérisation précise de la nature chimique et de la localisation des dépôts calciques cutanés justifie l'approche thérapeutique par le thiosulfate de sodium et incite à développer des traitements axés sur l'inhibition de la formation de cristaux phosphocalciques (18).

Cependant la biopsie n'est pas toujours réalisée ni recommandée, notamment lorsque le contexte clinique est très évocateur, car elle exposerait au risque d'apparition d'ulcérations au niveau de la zone biopsiée et d'aggravation par surinfection, saignement, et induction de nouvelles zones de nécrose (19).

Il n'existe pas de recommandations officielles pour le traitement de cette pathologie qui fait généralement appel à une prise en charge multidisciplinaire (20), mais aucun des traitements utilisés à ce jour ne dispose de l'AMM dans cette indication.

La normalisation des troubles phosphocalciques retrouvés chez la grande majorité des patients occupe une place importante de la prise en charge, via l'instauration ou l'intensification de la dialyse avec adaptation des concentrations de dialysat, l'administration de chélateurs de phosphates non calciques, et le contrôle des taux de PTH par le cinacalcet préférable à la parathyroïdectomie qui doit être réservée aux cas réfractaires (9).

Les bisphosphonates représentent un traitement alternatif intéressant en association aux thérapeutiques précédentes, pour leur bonne tolérance et leur efficacité sur la réduction rapide de la douleur et l'arrêt de la progression des lésions (21).

Par ailleurs la vitamine K semble ralentir la progression des calcifications vasculaires (22), soulevant l'intérêt d'une supplémentation chez les patients dialysés et/ou atteints de

calciphylaxie davantage touchés par la carence en vitamine K, même en l'absence d'utilisation de warfarine (23).

L'utilisation du thiosulfate de sodium par voie intraveineuse (24) (25) ou intra-lésionnelle (26) serait associée à une guérison des lésions de calciphylaxie et paraît donc indispensable, d'autant plus qu'il semble diminuer la douleur (27) (28) (29) difficilement contrôlée par les antalgiques courants (3 paliers de l'OMS et antiépileptiques) (30) (31).

Ce chélateur du calcium (32) permettrait de réduire la charge vasculaire calcique qui participe à l'oblitération des petits vaisseaux en association à des effets vasodilatateurs et antioxydants restaurant la dysfonction endothéliale (33).

Cette capacité à solubiliser les cations et les éliminer dans les urines a d'abord fait de ce produit un antidote pour les intoxications au cyanure, première indication du natrium thiosulfate (34). Il est donc principalement utilisé comme antidote aux intoxications au cyanure, mais également comme antidote pour l'extravasation d'agents cytotoxiques, et enfin, comme traitement de la calciphylaxie.

Du fait de la rareté de cette pathologie, il n'existe que quelques études de faible envergure ; la plus grande cohorte de patient traités par natrium thiosulfate à ce jour incluant 172 patients (25).

Il existe 4 autres grandes cohortes dans le monde dont 3 en Europe :

- via le réseau européen de la calciphylaxie EuCalNet comprenant la France, l'Espagne, le Portugal, l'Italie, la Belgique, les Pays Bas et l'Allemagne où les données sont recueillies depuis 2006. Une publication présente les premiers résultats de la cohorte allemande incluant 253 patients entre 2006 et 2015 (1) dont 35 ont été traités par natrium thiosulfate, mais n'apporte pas de réponse sur son efficacité.
- en France : étude CalciWest, cohorte rétrospective multicentrique de 80 patients entre 2006 et 2016 dans les régions des Pays de la Loire, Centre Val de Loire, Bretagne et ancien Poitou-Charentes, dont l'objectif principal est la description de l'ACU par la caractérisation de la population, des pratiques diagnostiques et thérapeutiques, et le devenir des patients.
- en Angleterre : UK calciphylaxis study, étude observationnelle prospective sur 10 ans ouverte depuis juillet 2011, avec actuellement 120 patients.
- en Amérique du Nord : calciphylaxis registry of Kansas University.

En France, les patients atteints de calciphylaxie peuvent bénéficier d'un traitement par Natrium thiosulfate par le biais des Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU) nominatives. Ce dispositif permet l'utilisation exceptionnelle de spécialités pharmaceutiques ne bénéficiant pas d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) et ne faisant pas l'objet d'un essai clinique. Ainsi, entre décembre 2006 et Juin 2016, 833 patients atteints de calciphylaxie ont bénéficié de ce traitement.

Le rapport périodique relatif à la sécurité (PSUR) du natrium thiosulfate couvrant la période du 01/10/2011 au 30/09/2014 provenant de la déclaration spontanée et de la littérature scientifique rapporte la survenue de 2 effets indésirables graves et 6 non graves.

Deux essais en cours portent sur son innocuité et son efficacité :

- A clinical trial with Sodium Thiosulfate for the treatment of calciphylaxis (ISRCTN73380053) : cet essai de phase 2/3 ouvert depuis le 02/09/2014 évalue la guérison de la calciphylaxie (pourcentage de réduction des plaies entre J0 et 24 semaines), et est mené dans 8 centres de dialyse en Allemagne, en Suisse et en Autriche. Il est prévu d'inclure 40 patients dans cette étude dont la date globale de fin d'essai est estimée au 01/07/2020.
- A Phase 3, intravenous Sodium Thiosulfate for Acute Calciphylaxis Treatment : a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial (NCT03150420) ; mené aux Etats-Unis et au Canada et ouvert depuis le 24 mai 2017, il évalue sur 111 patients l'innocuité et l'efficacité du thiosulfate de sodium injectable par voie intraveineuse sur l'intensité de la douleur associée à la calciphylaxie chez les patients en hémodialyse chronique. La fin de l'essai est estimée au 24 mai 2020.

Le pronostic redoutable de la calciphylaxie fait de cette pathologie une urgence diagnostique et thérapeutique, et l'instauration rapide d'une prise en charge multimodale (35) (36) incluant généralement l'administration de thiosulfate de sodium est donc primordiale.

Cependant l'influence d'une instauration précoce du natrium thiosulfate n'a pas encore été étudiée.

Ainsi l'objectif principal de ce travail était d'évaluer l'influence du délai d'introduction du natrium thiosulfate sur la réduction de la mortalité liée à la calciphylaxie en déterminant plus spécifiquement la mortalité à 1 an.

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer l'efficacité de ce traitement sur l'évolution des lésions et de la consommation d'antalgiques, et la sécurité portant sur les effets indésirables déclarés.

# **PATIENTS ET METHODES**

---

## **Patients**

La cohorte source a été constituée par l'ensemble des patients ayant fait l'objet d'une demande d'ATU pour le natrium thiosulfate (initiation ou renouvellement) obtenue dans l'indication de la calciphylaxie. La liste de ces patients a été extraite de la base de données interne Saturne® de l'ANSM sur la période du 1<sup>er</sup> janvier 2012 au 31 décembre 2016. Nous avons choisi cette période qui concentre le plus de cas parmi ceux traités depuis 2006 afin de limiter les difficultés liées à la récupération de données trop anciennes.

Parmi cette liste ont été inclus rétrospectivement les patients traités par natrium thiosulfate dont le dossier médical rapportait un diagnostic de calciphylaxie, urémique ou non urémique, avec ou sans confirmation anatomopathologique, posé par l'équipe médicale le plus souvent en réunion de concertation pluridisciplinaire.

D'autres patients traités en dehors de cette période ont également été inclus selon les mêmes critères, permettant d'augmenter l'effectif initial.

Ont été exclus :

- les patients traités par natrium thiosulfate dont le diagnostic de calciphylaxie a été infirmé par l'histologie et/ou la clinique.
- les patients décédés avant l'administration du natrium thiosulfate pour lesquels l'ATU avait été demandée.

## **Recueil de données**

Un questionnaire patient (annexe 1) a été établi pour évaluer les paramètres suivants :

-critères de jugement principaux :

- délai entre apparition des lésions de calciphylaxie et introduction du natrium thiosulfate.
- statut vivant ou décédé du patient à 1 an du début du traitement par natrium thiosulfate.

- critères de jugement secondaires :

- pourcentage de patients dont le traitement antalgique a été diminué d'un et deux paliers et dont les antiépileptiques ont été arrêtés, à 3 mois et 1 an du début de l'instauration du natrium thiosulfate.
- pourcentage de patients pour lesquels l'évolution a été marquée par une disparition complète des lésions, une régression, une stabilité, et une aggravation des lésions.

- pourcentage de patients ayant présenté des effets secondaires liés au natrium thiosulfate et arrêtant le traitement en raison de ces effets indésirables.

Les autres variables étudiées étaient :

- les caractéristiques cliniques et biologiques des patients décrites à l'apparition des lésions.
- la durée du traitement et la quantité de natrium thiosulfate administrée.
- la nature et le nombre de thérapeutiques associées au natrium thiosulfate.

Le questionnaire a été rempli par les médecins exerçant à ce jour dans les centres de soins ayant pris en charge les patients traités lors de la demande d'ATU, et les pharmaciens des centres régionaux de pharmacovigilance.

### **Analyse statistique**

Les caractéristiques des patients seront décrites à l'apparition des lésions. Ces caractéristiques seront décrites en termes de médiane et d'intervalle interquartiles pour les variables quantitatives, et en termes d'effectifs et de proportion pour les variables qualitatives.

Une analyse univariée sera réalisée pour étudier l'association de chacune de ces variables à la survenue de l'événement d'intérêt. Cette analyse sera réalisée au moyen de modèles logistiques multivariés. L'introduction des variables quantitatives dans ces modèles sera faite initialement en tant que variable continue. L'hypothèse de proportionnalité des risques sera ensuite vérifiée ; les variables seront catégorisées au regard de leur distribution en cas de non-respect de cette hypothèse.

L'évaluation de l'efficacité du traitement sera effectuée en comparant, à l'aide d'un modèle de régression logistique multivarié intégrant les variables associées au critère de jugement étudié avec un  $p < 0,2$  à l'issue des analyses univariées. Les associations seront exprimées en termes de rapport de cotes assortis d'intervalle de confiance à 95%.

## **Ethique**

Dans la base de données interne Saturne® de l'ANSM, chaque patient est représenté par les trois premières lettres de son nom, les deux premières lettres de son prénom, son sexe, sa tranche d'âge, et la date à laquelle l'ATU a été demandée, permettant au praticien hospitalier de retrouver le dossier médical correspondant pour répondre au questionnaire.

Le consentement éclairé du patient n'était pas requis.

L'étude a été soumise et enregistrée par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

Le protocole est enregistré sur le registre ClinicalTrials.gov depuis le 10 mai 2017 sous l'identifiant NCT03146793.

## RESULTATS

---

A ce jour, l'inclusion des patients n'étant pas terminée, les résultats suivants sont issus d'une analyse statistique intermédiaire.

Parmi les 670 patients de la base de données interne Saturne®, 168 patients ont pour l'instant été inclus, 17 ont reçu du natrium thiosulfate pour un diagnostic différentiel de calciphylaxie, 7 sont décédés avant l'instauration du natrium thiosulfate, et 4 n'ont pas pu être identifiés.

7 patients supplémentaires traités après le 31 décembre 2016 ont également été inclus, permettant l'étude rétrospective d'une cohorte multicentrique de 175 patients.

A partir de cette population, 2 sous-groupes de patients ont été constitués :

- les patients atteints d'ACU, au nombre de 155 ; regroupant les IRC dialysés, les IRC non dialysés ayant un DFG < 30 ml/min, et les greffés rénaux quelquesoit leur DFG.
- les patients atteint d'ACNU, au nombre de 9 ; incluant les IRC non dialysés non greffés dont le DFG était  $\geq$  30 mL/min, et les non IRC non greffés.

10 patients IRC non dialysés non greffés dont le DFG n'a pas été renseigné dans le questionnaire et 1 patient dont la maladie rénale n'a pas été précisée n'ont pas pu être classés dans l'un ou l'autre de ces 2 sous-groupes mais ont été inclus dans l'analyse globale des 175 patients. Ces valeurs manquantes seront recherchées à posteriori afin de pouvoir inclure ces patients dans l'analyse en sous-groupes lors de la seconde analyse statistique.

### **Caractéristiques des patients à l'apparition des lésions (tableau 1)**

Les résultats font apparaître que la calciphylaxie atteint principalement les femmes (73,1%), qui au moment de l'apparition des lésions étaient âgées en moyenne de 67 ans (intervalle inter quartile 60-76, min 24 et max 89), obèses (IMC moyen à 32), diabétiques (67,9%), dénutries (83,9%) par perte de poids (>5% en 1 mois ou 10% en 6 mois) et/ou hypoalbuminémie (albuminémie moyenne 28,8 g/L), avec une hyperphosphorémie (65,3%), traitées par AVK (62%), hémodialysées (70,9%) depuis environ 2 ans et 10 mois (1056 jours), et présentaient une forme centrale de calciphylaxie (38,1%) avec une moyenne de 3,3 lésions, ulcérées dans 77,4 % des cas.

Concernant les autres comorbidités associées, sur l'ensemble des 175 patients, 46% avaient une AOMI, 37% une insuffisance cardiaque, 14,4% une thrombophilie, 11,9% une hépatopathie.

Il existait une hyperparathyroïdie dans 48,7 % des cas et une hypercalcémie dans 14,1% des cas. Le produit phosphocalcique n'a pas pu être calculé car les valeurs précises de phosphore et calcium n'ont pas été demandées dans le questionnaire pour augmenter le nombre de réponses attendues, et parfois seule la notion d'hypercalcémie ou d'hyperphosphorémie à l'apparition des lésions étant simplement signalée dans le dossier.

Parmi les facteurs de risques médicamenteux connus autres que les AVK on retrouvait les injections d'insuline dans 46,3% et d'héparine dans 28,8% des cas, une corticothérapie systémique dans 19,4% des cas, et 33,8% des patients recevaient des apports calciques.

Les lésions étaient réparties ainsi :

- 38,1% des patients présentaient une forme proximale ; avec des lésions majoritairement situées sur les cuisses (39,1%), l'abdomen (37,9%), et les seins (9,3%).
- 33,1% des patients présentaient une forme distale ; avec des lésions majoritairement situées sur les jambes (53,1%), les pieds (13,8%) et les mains (5,6%).
- 28,8% des patients présentaient une forme mixte.

**Dans le sous-groupe ACU** de 155 patients la répartition des maladies rénales était la suivante :

- 80% d'hémodialysés au total (soit 124 patients) ; parmi lesquels 10,3% (16 patients) aux antécédents de greffés rénale.

L'eKt/v demandé dans le questionnaire n'a finalement pas été analysé car trop peu renseigné

- 5,2% de dialysés péritonéaux (soit 8 patients)
- 5,8% de greffés rénaux sans dialyse associée (soit 9 patients), avec un DFG moyen de 26,8 mL/min (min 10 et max 42).
- 9% (14 patients) non greffés et non dialysés dont le DFG était <30 mL/min (DFG moyen 10,9 mL/min ; min 5 et max 20) parmi lesquels :
  - . 3 patients en insuffisance rénale stade 4 (DFG min 15 et max 20)
  - . 11 patients en insuffisance rénale stade 5 (DFG min 5 et max 14)

Dans le sous-groupe ACU il y avait donc au total 23 patients non dialysés à l'apparition des lésions, soit 14,8%.

Les autres caractéristiques de ce sous-groupe étaient similaires à celles des 175 patients décrites plus haut en raison du faible effectif du groupe ACNU qui entraînait peu de variabilité entre les valeurs du sous-groupe ACU et de la totalité des patients.

**Dans le sous-groupe ACNU** de 9 patients la répartition des maladies rénales était la suivante :

- 2 patients en insuffisance rénale chronique modérée, stade 3B (DFG à 30 et 41).
- 3 patients en insuffisance rénale chronique modérée, stade 3A (DFG min 47 et max 57).
- les 4 autres patients pouvaient être considérés comme normaux rénaux car ayant un  $DFG \geq 60$  mL/min, (min 65 et max 85).

Les patients étaient en majorité des femmes (77,8%), âgées de 79 ans (intervalle inter quartile 63-80, min 25 et max 87), obèses (IMC moyen à 33), avec un terrain d'insuffisance cardiaque (55,6%), dénutries (77,8%) par perte de poids (>5% en 1 mois ou 10% en 6 mois) et/ou hypoalbuminémie (albuminémie moyenne 29,9 g/L), traitées par AVK (55,6%).

Concernant la répartition des lésions ; la forme mixte était prédominante, avec une moyenne de 2,3 lésions, ulcérées dans 87,3% des cas, situées sur les cuisses et les jambes chez 50% des patients, et sur l'abdomen chez 33% des patients.

Les autres comorbidités associées, de façon plus minoritaire, étaient le diabète pour 4 patients, l'AOMI et une hépatopathie pour 2 patients (lithiasique pour 1, et non renseignée pour la 2<sup>e</sup>), et la thrombophilie pour 1 patient.

Les troubles du métabolisme phosphocalcique étaient peu présents ; seul 1 patient avait une hyperphosphorémie associée à une hyperparathyroïdie, et tous avaient un taux de calcémie inférieur à la normale.

Concernant les autres traitements, 3 patients recevaient des injections par insuline, 1 des injections d'héparine, 2 avaient des corticoïdes systémiques au long cours et une supplémentation en calcium.

**Tableau 1**
**Description des caractéristiques principales des patients à l'apparition des lésions**

	Calciphylaxie urémique N = 155		Calciphylaxie non urémique N = 9		Total N = 175	
Données quantitatives (N=175)						
<b>Age</b>						
Données manquantes	0		0		0	
Moyenne (Ecart-type)	67,1 (12,0)		68,8 (19,3)		66,9 (12,3)	
Médiane	68		79		67	
Min - Max	24 - 89		25 - 87		24 - 89	
Intervalle interquartile	60 - 76		63 - 80		60 - 76	
<b>IMC</b>						
Données manquantes	41		3		48	
Moyenne (Ecart-type)	31,9 (8,1)		33,1 (12,6)		32,2 (8,5)	
Médiane	30		31		30	
Min - Max	18 - 59		22 - 57		18 - 59	
Intervalle interquartile	26 - 35		23 - 35		26 - 36	
<b>DFG moyen</b>						
Sujets non dialysés	23		9		42	
Moyenne (Ecart-type)	14,4 (10,5)		57,4 (19,9)		-	
<b>Durée Dialyse-Lésions (en jours)</b>						
Données manquantes	66		-		-	
Moyenne (Ecart-type)	1056,4 (1486,0)		-		-	
<b>Nombre de lésions au diagnostic</b>						
Données manquantes	44		6		50	
Moyenne (Ecart-type)	3,4 (2,4)		2,3 (1,2)		3,3 (2,3)	
<b>Albumémie moyenne (écart-type) parmi les sujets dénutris (N = 104)</b>						
			29,9		28,8 (6,2)	
	Données manquantes	N (%)	Données manquantes	N (%)	Données manquantes	N (%)
Données qualitatives (N = 175)						
<b>Sujets dénutris</b>	-		0	7 (77,8)	50	104 (83,9)
<b>Sexe féminin</b>	0	113 (72,9)	0	7 (77,8)	0	128 (73,1)
<b>Maladie</b>						
Diabète	12	96 (67,1)	0	4 (44,4)	13	110 (67,9)
AOMI	13	68 (47,9)	0	2 (22,2)	14	74 (46,0)
Thrombophilie	14	20 (14,2)	0	1 (11,1)	15	23 (14,4)
Hépatopathie	14	16 (11,4)	0	2 (22,2)	15	19 (11,9)
Hyperparathyroïdie	20	71 (52,6)	0	1 (11,1)	21	75 (48,7)
Hyperphosphorémie	23	93 (70,5)	1	1 (11,1)	15	98 (65,3)
Hypercalcémie	24	20 (15,3)	1	0 (0,0)	26	21 (14,1)
Insuffisance cardiaque	12	53 (37,1)	0	5 (55,6)	13	60 (37,0)
<b>Traitements</b>						
AVK	9	90 (61,6)	0	5 (55,6)	9	103 (62)
Corticoïdes	13	28 (19,7)	0	2 (22,2)	14	31 (19,4)
Héparine	28	36 (28,4)	0	1 (11,1)	28	42 (28,8)
Insuline	12	65 (45,5)	0	3 (33,3)	12	75 (46,3)
Apports calciques	22	45 (33,8)	1	2 (22,2)	23	51 (33,8)
<b>Dialyse ou greffe</b>						
Hémodialyse (HD seuls+HD greffé):		124 (80)	-		1	124 (70,9)
Dialyse péritonéale		8 (5,2)	-			8 (4,6)
Greffés seuls		9 (5,8)	-			9 (5,1)
Dialyse + greffe		16 (10,3)	-			16 (9,1)
<b>Non greffés non dialysés DFG&lt;30</b>		14 (9)	-			14 (8)
<b>Maladie rénale inconnue</b>		-	-			11 (11,4)
<b>Lésions</b>						
Forme distale	13	48 (33,8)	0	2 (22,2)	15	53 (33,1)
Forme proximale	12	56 (39,4)	0	3 (33,3)	14	61 (38,1)
Forme mixte	13	38 (26,8)	0	4 (44,4)	15	46 (28,8)
Lésions ulcérées	24	100 (76,3)	1	7 (87,5)	29	113 (77,4)

## Prise en charge thérapeutique (tableaux 2 et 3)

Dans le groupe ACU le délai moyen de diagnostic de calciphylaxie était de 79 jours (soit environ 2 mois et demi).

Le natrium thiosulfate a été introduit environ 100 jours (3 mois et 9 jours) après l'apparition des lésions soit 21 jours après le diagnostic.

Les patients ont reçu une quantité moyenne de 1134 grammes de natrium thiosulfate sur une durée de 109 jours (3 mois 18 jours).

Dans le groupe ACNU le délai moyen de diagnostic de calciphylaxie était de 308 jours (soit environ 10 mois).

Le natrium thiosulfate a été introduit environ 362 jours (quasiment 1 an) après l'apparition des lésions soit 54 jours (1 mois 24 jours) après le diagnostic.

Les patients ont reçu une quantité moyenne de 710 grammes de natrium sur une durée de 126 jours (soit 4 mois et 6 jours).

Au total, le délai moyen de diagnostic dans le groupe ACNU était 4 fois supérieur à celui du groupe ACU, et le natrium thiosulfate a été introduit 2 fois plus rapidement dans le groupe ACU.

Les patients du groupe ACU ont reçu une quantité de natrium thiosulfate 1,6 fois plus importante que le groupe ACNU, sur une durée plus courte.

<b>Tableau 2</b>			
<b>Prise en charge thérapeutique : natrium thiosulfate</b>			
	<b>Calciphylaxie urémique</b> N = 155	<b>Calciphylaxie non urémique</b> N = 9	<b>Total</b> N = 175
<b>Données quantitatives (N = 175)</b>			
<b>Durée lésions-diagnostic (en jours)</b>			
Données manquantes	17	2	22
Moyenne (Ecart-type)	79,0 (212,9)	308,4 (628,0)	97,1 (258,9)
<b>Durée lésions-STs (en jours)</b>			
Données manquantes	10	2	13
Moyenne (Ecart-type)	100,7 (161,0)	362,4 (667,0)	118,5 (224,5)
<b>Durée STs (en jours)</b>			
Données manquantes	24	1	26
Moyenne (Ecart-type)	109,1 (213,8)	126,3 (236,7)	109,5 (212,8)
<b>Dose moyenne STs (en grammes)</b>			
Données manquantes	68	2	71
Moyenne (Ecart-type)	1134,2 (2207,8)	710,7 (927,4)	1040,7 (2045,5)

La biopsie a été réalisée dans 50% des cas dans le groupe ACU, et chez tous les patients atteints d'ACNU.

Sur l'ensemble de la population étudiée, les thérapeutiques les plus utilisées en association avec le natrium thiosulfate étaient l'administration d'antibiotiques (65,4%), l'instauration, la majoration ou la poursuite d'un chélateur de phosphates non calciques (65%) et l'instauration, la majoration ou la poursuite de calcimimétiques (48,1%).

La dialyse a été majorée chez 48,4% (64) des 132 patients dialysés à l'apparition des lésions, et a été instaurée chez 76% (32) des 42 patients non dialysés à l'apparition des lésions.

Seulement 5 patients ont bénéficié d'une rhéophérèse.

Concernant le traitement local des plaies ; 24,2% des patients ont eu un débridement avec la réalisation d'en moyenne 2 débridements, 18,3% une VAC thérapie, et 6,6% une greffe.

L'oxygénothérapie hyperbare a été utilisée chez 22,2% des patients.

Les traitements par voie orale les moins utilisés était la vitamine K (5,2%) et les bisphosphonates (8%).

La progression de la calciphylaxie a entraîné une amputation chez 15,5% des patients, malgré les traitements médicaux associés.

Une parathyroïdectomie a été réalisée chez 7 patients, en moyenne 6 mois et 24 jours après le début des lésions ; 3 patients avaient des ATCD de parathyroïdectomie, et la date de parathyroïdectomie n'était pas connue pour 2 patients.

Concernant la prise en charge des facteurs de risque :

- les AVK ont été arrêtés chez 70,9% des patients qui étaient sous AVK à l'apparition des lésions.
- les corticoïdes ont été arrêtés chez 22,6% des patients qui en avaient à l'apparition des lésions, et ont été introduits pour 3,9% des patients qui n'en n'avaient pas.
- les apports calciques ont été arrêtés chez 56% des patients qui étaient supplémentés à l'apparition des lésions, et diminués pour 11,8% d'entre eux.
- les apports en vitamine D ont été arrêtés pour 92,1% des patients et diminués pour les 7,9% restants.
- 63,9% des patients ont bénéficié d'une prise en charge nutritionnelle ; la majorité ayant reçu une alimentation parentérale (37%) associée ou non à une supplémentation par compléments nutritionnels oraux (21,1%) ou une sonde naso-gastrique (13,3%). La pose de gastrostomie n'a concerné que 3 patients.

## Evolution (tableaux 4 et 5)

<b>Tableau 3</b>						
<b>Prise en charge thérapeutique globale</b>						
	<b>Calciphylaxie urémique</b> N = 155		<b>Calciphylaxie non urémique</b> N = 9		<b>Total</b> N = 175	
	Données manquantes	N (%)	Données manquantes	N (%)	Données manquantes	N (%)
Données quantitatives (N=175)						
<b>Nombre moyen de débridements</b>						1,96
Données qualitatives (N = 175)						
<b>Biopsie</b>	11	73 (50,7)	0	9 (100,0)	14	86 (53,4)
<b>VAC Thérapie</b>	21	20 (15,5)	0	3 (33,3)	22	25 (18,3)
<b>Grefte cutanée</b>	24	7 (5,5)	0	0 (0,0)	25	10 (6,6)
<b>Débridement</b>	25	34 (26,2)	0	0 (0,0)	26	36 (24,2)
<b>Amputation</b>	26	22 (17,1)	0	0 (0,0)	27	23 (15,5)
<b>Parathyroïdectomie</b>	28	9 (7,1)		0 (0,0)	28	12 (8,2)
<b>Traitement</b>						
Antibiotiques	20	88 (67,7)	0	4 (44,4)	22	100 (65,4)
Biphosphonates	22	8 (6,3)	0	3 (33,3)	24	12 (8,0)
Chélateurs de phosphates non calciques	17	93 (67,4)	0	1 (11,1)	18	102 (65,0)
Calcimimétriques	16	69 (49,6)	0	1 (11,1)	17	76 (48,1)
Vitamine K	21	6 (4,7)	0	1 (11,1)	22	8 (5,2)
Rhéophérèse	49	4 (4,0)	0	0 (0,0)	50	5 (4,0)
Oxygénothérapie hyperbare	25	28 (22,2)	1	1 (12,5)	27	33 (22,2)
<i>Nombre moyen de séances (e-c)</i>	14	32,4 (17,7)	1	-	16	32,5 (16,0)
<b>Parmi les patients non dialysés à l'apparition des lésions</b>						
Instauration d'une dialyse	1	23 (14,9)	-	9 (100,0)	1	42 (24,1)
	1	21 (13,6)	-	1(11,1)	1	32 (18,2)
<b>Parmi les sujets dialysés</b>						
Majoration de dialyse	1	132 (85,7)	-		1	132 (75,9)
	17	64 (46,4)	-		17	64 (40,5)
<b>Patients avec corticoïdes à l'apparition des lésions</b>						
Arrêt des corticoïdes	13	28 (19,7)	0	2 (22,2)	15	31 (19,3)
	13	6 (4,2)	0	1 (11,1)	15	7 (4,4)
<b>Patients sans corticoïdes à l'apparition des lésions</b>						
Instauration des corticoïdes	13	114 (80,2)	0	7 (78,8)	15	129 (73,5)
	7	4 (2,7)	0	1 (11,1)	7	5 (3,9)
<b>Patients sous AVK l'apparition des lésions</b>						
Arrêt des AVK	9	90 (61,6)	0	5(55,6)	9	103 (62)
	1	70 (45,5)	0	3 (33,3)	1	73 (42)
<b>Patients sous calcium à l'apparition des lésions</b>						
Arrêt	1	45 (29)	0	2 (22,2)	24	51 (33,7)
	-	26 (16,8)	0	1 (11,1)	-	29 (16,6)
Baisse	-	5 (3,2)	0	1 (11,1)	-	6 (3,4)
<b>Patients sous Vitamine D à l'apparition des lésions</b>						
Arrêt	17	32 (23,2)	0	2 (22,2)	18	38 (24,2)
	-	31 (20)	0	1 (11,1)	-	35 (20,0)
Baisse	-	1 (0,64)	0	1 (11,1)	-	3 (1,7)
<b>Prise en charge nutritionnelle</b>						
Nutrition parentérale	34	44 (36,6)	1	0 (0,0)	36	47 (33,8)
Sonde naso-gastrique	53	13 (12,7)	1	1 (12,5)	55	16 (13,3)
Gastrostomie	55	2 (2)	1	1 (12,5)	58	3 (2,6)
Compléments alimentaires oraux	55	32 (32,0)	1	2 (28,5)	58	37 (31,6)

## **Tolérance du traitement**

Parmi les 175 patients, 48 (35,8%) ont présenté des effets indésirables liés au natrium thiosulfate :

- correspondant à une situation médicale grave pour 4 patients (soit 3%) : il s'agissait d'un œdème de Quincke, d'un épisode de désaturation, d'une hyperkaliémie avec modifications ECG, et d'une anorexie compliquée de dénutrition. Aucun de ces effets graves n'a provoqué de décès, d'incapacité ou d'invalidité.
- entraînant une mise en jeu du pronostic vital pour 3 des 4 patients ayant présenté une situation médicale grave.
- entraînant un arrêt du traitement pour 6 patients (4,5% des patients traités) ; en raison d'un malaise sans perte de connaissance, de nausées, vomissements, céphalées, d'une acidose et d'une hyperkaliémie.

Parmi les 175 patients, 44 (32,8%) n'ont pas eu d'effet indésirable grave.

Les effets indésirables les plus fréquents étaient : les nausées (25,6%), associées ou non aux vomissements (12%), l'augmentation du trou anionique (5,3%), une acidose métabolique (5,3%), une hypernatrémie (2,3%).

Les autres effets indésirables plus rares constatés étaient : les douleurs abdominales, la soif, la sécheresse buccale, l'érythrose du visage une surcharge hydrosodée, l'hypotension, la dyspnée, l'asthénie, la médiacalcosé.

## **Douleur**

A 3 mois de l'instauration du natrium thiosulfate, 62 (55,9%) des 111 patients vivants consommaient des antalgiques : 11 patients avaient diminué leur consommation d'un palier OMS, 17 patients de 2 paliers, et 19 patients ne consommaient plus d'antiépileptiques.

1 an après l'instauration du natrium thiosulfate, 34 (47,9%) des 71 patients vivants consommaient des antalgiques : 10 patients avaient diminué leur consommation d'un palier OMS, 11 patients de 2 paliers, et 11 patients ne consommaient plus d'antiépileptiques.

## **Lésions**

Dans le groupe ACU, la guérison a concerné 50 patients (33,3%) après une moyenne de 254 jours (8 mois ½), les lésions sont restées stables pour 29 patients (25,2%), ont régressé pour 8 patients (7%), et se sont aggravées pour 23 patients (20%).

Dans le groupe ACNU, la guérison a concerné 2 patients (25%) après une moyenne de 175 jours (5 mois et 24 jours), les lésions sont restées stables pour 1 patient (12,5%), ont régressé pour 3 patients (37,5%), et se sont aggravées pour 1 patient. (12,5%).

Dans l'ensemble de la cohorte, on peut considérer que l'évolution des lésions n'est pas défavorable pour plus de la moitié des patients, soit 65% ; si l'on ajoute le taux de patients rétablis (33,7%), ceux pour lesquels les lésions ont régressé (8,4%) et ceux pour lesquels les lésions sont restées stables (22,9%).

**Tableau 4**  
**Evolution**

	Calciphylaxie urémique N = 155		Calciphylaxie non urémique N = 9		Total N = 175	
	Données manquantes	N (%)	Données manquantes	N (%)	Données manquantes	N (%)
Données qualitatives (N = 175)						
<b>Effet secondaire lié au natrium</b>	39	40 (34,5)	0	6 (66,7)	41	48 (35,8)
Effet grave parmi les effets secondaire	2	3 (7,9)	0	1 (16,7)	2	4 (8,3)
Décès		0 (0,0)		0 (0,0)		0 (0,0)
Hospitalisation		0 (0,0)		0 (0,0)		0 (0,0)
Incapacité ou invalidité		0 (0,0)		0 (0,0)		0 (0,0)
Pronostic vital mis en jeu		1 (100,0)		1 (100,0)		3 (62,5)
Autre		0 (0,0)		0 (0,0)		0 (0,0)
Aucun effet indésirable grave	2	35 (92,1)	0	5 (83,3)	2	44 (91,7)
Arrêt du traitement	23	3(7,5)	1	3(50,0)	25	6 (12,5)
<b>A 3 mois du début de l'instauration du natrium</b>						
<b>patients consommant des antalgiques</b>					55	62 (51,6)
Diminution d'un palier	50	10 (9,5)	3	0 (0,0)	56	11 (9,2)
Diminution de deux paliers	50	15 (14,3)	3	0 (0,0)	56	17 (14,3)
Arrêt des antiépileptiques	50	18 (17,1)	3	1 (16,7)	56	19 (16,0)
<b>A 1 an du début de l'instauration du natrium</b>						
<b>patients consommant des antalgiques</b>					54	34 (28,1)
Diminution d'un palier	46	9 (8,3)	3	0 (0,0)	54	10 (8,3)
Diminution de deux paliers	47	11 (10,2)	3	0 (0,0)	55	11 (9,2)
Arrêt des antiépileptiques	47	11 (10,2)	3	0 (0,0)	56	11 (9,2)
<b>Effets indésirables les plus fréquents</b>						
Nausées	40	29 (25,2)	0	4 (44,4)	42	34 (25,6)
Vomissements	40	11 (9,6)	0	3 (33,3)	42	16 (12,0)
Augmentation du trou anionique	40	6 (5,2)	0	2 (22,2)	42	7 (5,3)
Acidose	40	6 (5,2)	0	1 (11,1)	42	7 (5,3)
Hypernatrémie	40	3 (2,6)	0	1 (11,1)	42	3 (2,3)
<b>Disparition complète des lésions</b>	5	50 (33,3)	2	2 (28,6)	9	56 (33,7)
<b>Régression des lésions</b>	40	8 (7,0)	2	3 (42,8)	44	11 (8,4)
<b>Aggravation des lésions</b>	40	23 (20,0)	2	1 (14,3)	44	25 (19,1)
<b>Stabilité des lésions</b>	40	29 (25,2)	2	1 (14,3)	44	30 (22,9)
<b>Décès toutes causes à 1 an du STS</b>	22	67 (50,4)	2	5 (71,4)	25	77 (51,3)
<b>Décès lié à la calciphylaxie à 1 an du STS</b>	23	31 (25,4)	3	0 (0,0)	27	34 (22,9)
<b>Décès lié à la calciphylaxie à 1 an du STS parmi les patients décédés</b>	1	31 (47,0)	1	0 (0,0)	2	34 (45,3)
<b>Evolution inconnue</b>	10	9 (6,2)	0	2 (22,2)	11	11 (6,7)
Données quantitatives (N = 175)						
<b>Délai moyen de guérison après introduction du STS (en jours)</b>						
Sujets concernés		41		4		45
Moyenne (écart-type)		254,4 (209,2)		175,0 (-)		258,4 (216,5)

## Mortalité

Dans le groupe ACU la mortalité à 1 an toutes causes confondues était de 50,4%, dont 47% étaient liés à la calciphylaxie.

Dans le groupe ACNU la mortalité à 1 an toutes causes confondues était de 71,4% et aucun décès n'était lié à la calciphylaxie. Parmi les patients décédés et non rétablis, les décès étaient secondaires à un sepsis d'étiologie autre que la calciphylaxie pour 2 patients, à une insuffisance cardiaque pour 1 patient, et la cause du dernier décès était inconnue.

Sur l'ensemble de la cohorte, parmi les 77 patients (51,3%) décédés à 1 an :

- 34 (45,3%) sont décédés à cause de la calciphylaxie ; plus précisément de complications septiques pour 11 d'entre eux (soit 32,4% des décès liés à la calciphylaxie), d'une altération de l'état général et/ou d'un arrêt des soins pour 11 autres, d'une extension majeure des lésions pour 3 patients, un choc hémorragique sur lésions de calciphylaxie pour 2 patients, et 1 coma iatrogène, les autres étiologies n'ayant pas été précisées.
- 41 (54,6%) sont décédés d'une cause non attribuable à la calciphylaxie.
- le lien du décès avec la calciphylaxie n'a pas été précisé pour 2 patients.

Les situations qui semblent favoriser la mortalité liée à la calciphylaxie sont :

- les formes mixtes ; de plus mauvais pronostic avec 44,8% de mortalité malgré qu'elles soient minoritaires. Les formes proximales et distales ont un pronostic quasi identique avec un pourcentage de décès légèrement plus élevé dans les formes proximales que distales.
- la présence de lésions ulcérées (39% de mortalité contre 29,4% pour les patients ne présentant pas d'ulcérations au début de la maladie).
- la réalisation d'une biopsie (41,5% de mortalité contre 36,2% pour les patients n'ayant pas eu de biopsie).

<b>Formes proximales</b> N = 61		<b>Formes distales</b> N = 53		<b>Formes mixtes</b> N = 46	
Données manquantes	N (%)	Données manquantes	N (%)	Données manquantes	N (%)
28	12 (36,4)	28	9 (36,0)	17	13 (44,8)
<b>Formes ulcérées</b> N = 113		<b>Formes non ulcérées</b> N = 33			
Données manquantes	N (%)	Données manquantes	N (%)		
50	25 (39,7)	16	5 (29,4)		
<b>Patients biopsiés</b> N = 86		<b>Patients non biopsiés</b> N = 75			
Données manquantes	N (%)	Données manquantes	N (%)		
34	17 (41,5)	39	17 (36,2)		

## **Réponse à l'objectif principal (tableaux 6 et 7)**

Pour répondre à la question d'étude, « l'administration précoce » du natrium thiosulfate a été définie grâce à la détermination de la valeur seuil de temps pour laquelle le taux de mortalité parmi les patients décédés de calciphylaxie était égal à 45%. Ce taux correspondant au taux de mortalité moyen retrouvé dans la littérature, on pouvait considérer en effet que la mortalité liée à la calciphylaxie était diminuée pour des taux inférieurs. La valeur seuil retrouvée était de 35 jours ; ainsi 45% des patients décédés de calciphylaxie sont décédés dans les 35 jours suivant l'apparition des lésions. Ce calcul a été réalisé sur la base des 102 patients décédés à la date connue des dernières nouvelles, parmi lesquels 40 décès ont été attribués à la calciphylaxie.

Une analyse de régression logistique où le décès est la variable à expliquer, selon l'administration précoce de natrium comme critère principal, aurait dû être réalisée pour répondre à cette question. Mais cela est impossible pour expliquer la mortalité liée à la calciphylaxie, du fait notamment que le modèle choisi ne serait pas une régression logistique simple mais multinomiale, mais aussi et surtout parce que les effectifs sont trop faibles lorsque nous ajoutons des variables potentiellement discriminantes (i.e. diabète, sexe, âge, etc.). De ce fait, pour avoir un résultat, nous avons dû prendre le décès toutes causes comme évènement, pour lequel la valeur seuil de temps était de 32 jours.

Après sélection des variables potentiellement explicatives - analyse univariée -, nous avons sélectionné en plus de l'administration précoce, le diabète, la localisation des lésions, et l'âge ; cette dernière variable a dû être modifiée en classes d'âge du fait de sa non-linéarité en tant que variable continue.

Nous constatons que l'analyse multivariée porte sur 152 sujets, ce qui est dû notamment aux données manquantes des variables sélectionnées. Ce genre de modèles ne peut fonctionner avec des données manquantes.

Ainsi nous constatons que l'administration précoce de natrium n'a pas d'impact sur le décès toutes causes ( $p$ -value = 0,864), ajusté sur l'âge et sur le facteur de confusion qu'est le diabète, qui doit être pris en compte pour ne pas risquer de sous-estimer l'effet d'une administration précoce de natrium sur le décès. Il y a possiblement des explications épidémiologiques qui peuvent expliquer ce phénomène.

<b>Tableau 6</b>			
<b>Analyse univariée de l'impact d'une administration précoce de natrium (i.e. délai inférieur à 32 jours) chez 152 sujets, dont 87 sujets décédés</b>			
	RC	IC à 95%	p-value
<b>Administration précoce</b>	0,29	[-0,35 ; 0,93]	0,382
<b>IMC</b>			0,320
Maigre et normal	1	-	-
Surpoids	-0,75	[-1,82 ; 0,32]	0,171
Obèse	-0,80	[-1,94 ; 0,35]	0,173
<b>Diabète</b>	0,44	[-0,24 ; 1,12]	<b>0,208</b>
<b>HCA</b>	0,06	[-0,90 ; 1,01]	0,904
<b>Hphospho</b>	0,22	[-0,49 ; 0,94]	0,542
<b>AVK</b>	0,25	[-0,40 ; 0,91]	0,448
<b>Lésions ulcérées</b>	0,31	[-0,49 ; 1,11]	0,449
<b>Situation des lésions</b>			<b>0,194</b>
Proximale	1	-	-
Distale	-0,32	[-1,07 ; 0,44]	0,411
Mixte	0,45	[-0,37 ; 1,27]	0,283
<b>Cortico</b>	-0,07	[-0,87 ; 0,74]	0,869
<b>Biopsie</b>	-0,02	[-0,66 ; 0,63]	0,957
<b>Sexe</b>	0,06	[-0,64 ; 0,77]	0,862
<b>Âge</b>			<b>0,064</b>
[24; 59]	1	-	-
[59; 67]	-1,03	[-1,96 ; -0,09]	0,032
[67; 76]	-0,92	[-1,81 ; -0,01]	0,047
76 et plus	-0,22	[-1,15 ; 0,70]	0,637

<b>Tableau 7</b>			
<b>Analyse de l'impact d'une administration précoce de natrium (i.e. délai inférieur à 32 jours) chez 152 sujets, dont 87 sujets décédés</b>			
	RC	IC à 95%	p-value
<b>Administration précoce</b>	0,06	[-0,63 ; 0,75]	0,864
<b>Diabète</b>	0,57	[-0,15 ; 1,29]	0,126
<b>Âge</b>			<b>0,025</b>
[24; 59]			
[59; 67]	-1,23	[-2,21 ; -0,25]	<b>0,014</b>
[67; 76]	-1,20	[-2,14 ; -0,25]	<b>0,013</b>
76 et plus	-0,48	[-1,44 ; 0,49]	0,330

## DISCUSSION

---

L'étude de cette cohorte est inédite car elle regroupera, à son terme, le plus grand nombre de patients traités par natrium thiosulfate, permettant d'évaluer avec un niveau de preuve supérieur les caractéristiques de cette population, la tolérance de ce traitement et le pronostic des patients atteints de calciphylaxie.

De plus elle permet la distinction d'un sous-groupe de patients atteints d'ACNU, dont la description est rare parmi les études existantes sur la calciphylaxie, et toujours sur un nombre limité de patients en raison du faible taux de prévalence de l'ACNU par rapport à l'ACU. Cependant le trop faible effectif de notre sous-groupe d'ACNU ne permet pas pour le moment de faire une comparaison entre ACU et ACNU, les hypothèses d'analyses étant liées aux effectifs.

Une des plus importantes cohortes d'ACNU, dans la revue systématique de Sagar U. Nigwekar (2) identifie 36 patients (dont 27 rapports de cas individuels, 1 série de 3 cas, et 3 séries de 2 cas) mais comptabilise les insuffisants rénaux non dialysés de stade 4 qui dans notre étude ont été inclus le sous-groupe de patients ACU. Il ne semble pas y avoir de définition stricte de l'ACU.

### **Sur les caractéristiques des patients à l'apparition des lésions**

Dans notre étude les caractéristiques retrouvées majoritairement chez les patients atteints d'ACU et décrites dans la littérature comme des facteurs de risque associés au développement de la calciphylaxie sont les suivantes :

- un âge moyen de survenue à partir de la 5<sup>e</sup> décennie de vie ; entre 54 ans (11) et 70 ans (1).
- la prédominance du sexe féminin : entre 57 % (37) et 80% (10).
- la présence d'un diabète.
- l'obésité.
- l'hypoalbuminémie.
- un traitement par AVK au long cours.

L'élévation du produit phosphocalcique également reconnu comme facteur de risque n'a pas été calculé mais une hyperphosphorémie était présente chez la majorité des patients.

Parmi notre population de 132 patients dialysés, il y avait 124 hémodialysés (93,9%) et 8 dialysés péritonéaux (6,1%). D'après le rapport annuel REIN 2014 (année médiane de la période d'étude), le nombre d'hémodialysés et de dialysés péritonéaux parmi la population

totale de dialysés en France cette même année était respectivement de 44419 (93,5%) et 3087 (6,5%).

La proportion de dialysés péritonéaux atteints de calciphylaxie n'est donc pas surreprésentée parmi la population de dialysés péritonéaux en France à cette même période.

Ainsi nous n'avons pas constaté dans cette étude de sur-risque de développement de la calciphylaxie au sein de la population de dialysés péritonéaux, mais cela ne permet pas de conclure sur le fait que la dialyse péritonéale soit ou non un facteur de risque de développement de la calciphylaxie dans la population des dialysés.

Dans le groupe de patients ACNU, l'âge moyen de survenue de la calciphylaxie était quasi identique à celui des patients ACU, mais l'âge médian était de 79 ans soit 11 ans de plus que dans le groupe ACU, ce qui suggère qu'il y avait plus de patients âgés dans le groupe ACNU. Ces données contrastent avec celles de la littérature qui évoquent une population plus jeune, comme dans la revue des 36 cas de Sagar U. et Nigwekar où 55% des patients avaient moins de 50 ans, alors que l'intervalle interquartile de notre population d'ACNU était de 63-80 pour l'âge.

De plus, l'insuffisance cardiaque apparaît comme la comorbidité prédominante chez les patients atteints d'ACNU dans notre étude alors que ce n'est pas un facteur retrouvé dans les publications existantes. Cela restera à confirmer, tout comme l'âge plus élevé, sur un nombre plus important de patients notamment dans l'étude finale.

A l'inverse, les hépatopathies souvent retrouvées chez les patients atteints d'ACNU ne concernaient ici que 2 patients sur 9.

Cependant les patients du groupe ACNU présentent aussi des caractéristiques correspondant aux facteurs de risque de développement de la calciphylaxie décrits dans la littérature ; la prédominance du sexe féminin, l'obésité, une hypoalbuminémie, et un traitement anticoagulant par AVK.

Les maladies auto-immunes et les néoplasies sont également reconnues comme des facteurs de risques plus souvent associés au développement de la calciphylaxie non urémique (6) mais nous ne les avons pas recherchées. Nous avons cependant inclus les maladies auto-immunes à risque de thrombose dans l'item thrombophilie, mais malgré cela cette pathologie ne concernait qu'un seul patient donc non représentative de la population atteinte d'ACNU ici.

De plus, contrairement au groupe ACU, il apparaît que les anomalies phosphocalciques sont rares dans le groupe ACNU, ne concernant qu'un seul patient qui avait une hyperphosphorémie associée à une hyperparathyroïdie. L'absence des troubles phosphocalciques chez les patients atteints d'ACNU est souvent décrite dans la littérature et suggère l'intervention d'autres

mécanismes communs avec les insuffisants rénaux dans la formation des calcifications vasculaires, tels que le stress oxydatif (38), en association avec un état d'hypercoagulabilité (39) (40).

D'autre part, notre étude n'identifie pas les éventuels facteurs protecteurs décrits dans la littérature (14) qui peuvent aussi expliquer les différences dans l'apparition ou non de la maladie entre des sujets partageant un certain nombre de comorbidités.

Concernant la répartition des lésions on retrouve le plus souvent dans les cohortes de la littérature comme dans la nôtre une prédominance des formes proximales devant les formes distales puis mixtes, même si ces proportions sont variables en fonction des différentes études, et la plupart des lésions sont généralement localisées sur l'abdomen et les cuisses (10) (14) (41).

Par contre cette fréquence de distribution ne se retrouve pas dans notre sous-groupe ACNU chez lequel la forme mixte était prédominante, mais où l'on retrouvait cependant des lésions situées en majorité sur les jambes comme décrit dans d'autres petits groupes de patients atteints d'ACNU (2) (3).

### **Sur la prise en charge thérapeutique**

On retrouve dans notre étude une prise en charge multimodale qui reflète l'hétérogénéité des pratiques décrites dans la littérature, en raison de l'absence de recommandations établies pour le traitement de cette pathologie devant l'absence d'études de fort niveau de preuve.

Concernant le mode d'administration du natrium thiosulfate, on constate que la totalité des patients de notre cohorte a reçu du natrium thiosulfate par voie intraveineuse; peut-être parce qu'il n'existe pas d'étude de supériorité comparant l'efficacité de l'administration intra lésionnelle par rapport à la voie intraveineuse. L'administration du natrium thiosulfate localement sur les plaies est pourtant décrite dans plusieurs études qui relatent son efficacité (26) (29). Cela pourrait être une alternative intéressante pour tenter de limiter les effets secondaires observés dans l'utilisation intra veineuse mais nécessite encore des études de plus grande envergure pour définir précisément sa place, sa procédure d'administration et les patients qui pourraient en bénéficier.

La normalisation des troubles phosphocalciques représente une part importante dans la prise en charge de la calciphylaxie étant donné la forte prévalence de ces anomalies chez ces patients.

L'instauration, la majoration ou la poursuite de chélateurs de phosphates non calciques a été largement utilisée (65%), en association à l'arrêt (56%) ou la diminution des apports calciques, et à l'instauration (76%) ou à l'intensification (48,4%) de la dialyse pour permettre d'atteindre les objectifs d'une dialyse adéquate (9).

L'utilisation du cinacalcet, qui concernait 48% des patients, présente à la fois un intérêt dans le contrôle des calciphylaxies associées à une hyperparathyroïdie (42) (43) mais aussi en amont de l'apparition de la maladie permettant de diminuer son incidence chez les patients présentant une hyperparathyroïdie non contrôlée (15).

La parathyroïdectomie réalisée ici chez seulement 7 patients, peut permettre de pallier à l'inobservance ou à l'échec du traitement médical, mais il ne faut pas oublier les risques inhérents à cette chirurgie (effondrement irréversible du taux de PTH, os adynamique..)(44) (45) de ce fait non recommandée en première intention par l'équipe de Nigwekar (9), d'autant plus que la calciphylaxie peut apparaître après une parathyroïdectomie, comme c'était le cas pour 3 de nos patients.

L'utilisation des bisphosphonates dans le traitement de l'ACU a été décrite comme étant associée à une amélioration significative dans une petite série de cas et de rapports de cas (46) (47) mais ne concernait qu'une minorité de patients dans notre étude.

De même, seulement 5 patients ont bénéficié d'une rhéophérèse, technique d'épuration par double filtration visant à améliorer la microcirculation et favoriser l'oxygénation des tissus, qui semble pourtant prometteuse quant aux petits cas cliniques relatant une efficacité sur la régression des lésions et des douleurs (48) (49). Concernant nos 5 patients (4 hémodialysés et 1 non greffé non dialysé) traités avec cette technique, la mortalité à 1 an était de 20% ; 2 étaient toujours vivants 1 an ½ et 2 ans après le début des lésions, aux dernières nouvelles, sans information sur le statut de guérison de leur calciphylaxie, et 3 sont décédés. Parmi les 3 décès, 1 avait un lien avec la calciphylaxie et est survenu 6 mois après le début des lésions (patient non greffé non dialysé), les 2 autres sont survenus environ 2 ans et 2 ans ½ après les lésions alors que la calciphylaxie avait récidivé chez l'un et régressé chez l'autre.

Concernant le traitement local des plaies ; le débridement chirurgical, réalisé chez ¼ de nos patients, apparaît comme un facteur de survie dans la littérature (11) (35) ; dans notre étude les patients en ayant bénéficié sont décédés à 3 mois pour 30% d'entre eux et 1 an pour 50%. Le VAC et la greffe de peau semblent également avoir démontré une certaine efficacité mais de manière non indépendante (50).

L'oxygénothérapie hyperbare, pourtant associée à une évolution positive des lésions (51), n'est recommandée qu'en deuxième intention pour les plaies récalcitrantes en raison de son coût, son accès plus difficile et de la claustrophobie souvent associée (9).

Les antibiotiques ont largement été utilisés dans notre cohorte, bien que leur utilisation modérée soit recommandée pour traiter les surinfections et non de manière prophylactique (9).

Par ailleurs, l'arrêt des AVK largement recommandé se confirme dans notre population où ils ont été arrêtés chez près de 71% des patients. Leur nécessité doit donc être réévaluée, pouvant être si besoin remplacés par des NACO, bien que leur utilisation puisse être difficile en fonction de l'évolution de la maladie rénale mais possible par le contrôle régulier du dosage plasmatique ou l'adaptation des dialyses.

L'arrêt des autres facteurs iatrogènes tels que les apports en vitamine D ou sa diminution a concerné l'ensemble de nos patients.

Les corticoïdes systémiques, bien qu'identifiés comme facteurs de risque statistiquement associés au développement de la calciphylaxie (10), donc le plus souvent arrêtés dans la prise en charge de la maladie, ont pourtant été introduits chez 3,9% de nos patients, car ils sont parfois utilisés à visée antalgique notamment dans les formes nodulaires et ont déjà fait la preuve de leur efficacité dans l'amélioration des lésions (52).

La supplémentation en vitamine K, retrouvée chez seulement 5% de nos patients, est recommandée par les experts d'EUCALNET pour son rôle dans la protection contre les calcifications vasculaires (19).

Enfin, la prise en charge nutritionnelle doit faire partie du traitement chez les patients calciphylaxiques en majorité dénutris, le plus souvent possible par voie orale notamment par l'utilisation de compléments alimentaires oraux, et si besoin par la mise en place d'une nutrition parentérale ou d'une sonde gastrique (9).

## **Sur la tolérance du natrium thiosulfate**

Les résultats de cette notre étude permettent de conclure à une bonne tolérance du natrium thiosulfate ; en effet 32,8% des patients ont présenté des effets indésirables transitoires non graves, les plus fréquents étant les nausées (25,6%), associées ou non aux vomissements (12%), 3% ont présenté des effets indésirables graves sans provoquer de décès, ni d'incapacité ou d'invalidité, et seulement 4,5 % ont dû arrêter le traitement en raison de ces effets secondaires.

Nous pouvons aisément comparer la survenue de ces effets indésirables à ceux décrits dans la littérature notamment dans la cohorte des 172 patients de Nigwekar (25) qui conclut également à une bonne tolérance du natrium thiosulfate. En effet la constitution de cette cohorte est similaire à la nôtre par son caractère rétrospectif, et un effectif de patients quasi identique, tous traités par natrium thiosulfate. 19% des patients traités ont éprouvé des nausées, 15% ont eu des vomissements, et aucun décès n'a été attribué aux effets secondaires du natrium, ce qui est assez similaire aux résultats que nous avons retrouvés.

Cependant ils ne signalent aucun effet indésirable grave, et seulement 1 de leurs patients a été contraint d'arrêter le traitement, ce qui était le cas pour 6 patients dans notre étude.

Néanmoins il faut évoquer l'existence des effets indésirables à long terme qui ici n'ont pas été constatés ou renseignés ; il s'agit principalement et possiblement de la déminéralisation osseuse, avec une réduction de la résistance et de la densité minérale osseuse (DMO) par rapport aux témoins signalés dans les études animales (53) et humaines sur le natrium thiosulfate. Certaines études ont pu démontrer une réduction significative de la DMO totale de la hanche et une tendance vers une réduction de la DMO de la colonne lombaire chez les patients traités avec 12,5 g de natrium thiosulfate par voie intraveineuse deux fois par semaine pendant 4 mois (54), une dose beaucoup plus faible que celle habituellement donnée pour traiter la calciphylaxie. La raison n'est pas claire, mais l'acidose métabolique induite par le natrium thiosulfate pourrait être un facteur contributif. Cela peut être cliniquement pertinent chez les survivants à long terme de la calciphylaxie.

## **Sur l'évolution de la douleur**

La description dans la littérature de patients calciphylaxiques nécessitant d'importantes doses d'antalgiques tels que les opioïdes et la kétamine (30) (31) contrastent avec les résultats de notre étude qui retrouvent :

- une diminution de près de 50% de la proportion de patients consommant des antalgiques entre le 3<sup>e</sup> et 12 mois de l'instauration du natrium thiosulfate
- une diminution de 1 voire 2 paliers d'antalgiques pour 1/3 des patients,
- et un arrêt de la consommation des antiépileptiques pour 1/3 des patients, 1 an après l'introduction du natrium thiosulfate.

Cela laisse penser que l'effet antalgique du natrium thiosulfate puisse être réel et prépondérant d'autant plus que certaines études mettent aussi en avant l'efficacité du natrium sur la réduction de la douleur (27) (28), mais la participation éventuelle des co-traitements multiples cités plus haut rend difficile la répartition de ces résultats au natrium thiosulfate.

## **Sur la mortalité**

Nous retrouvons sur l'ensemble de la population, un taux de mortalité à 1 an de 51,3% dont 45,3% étaient liés à la calciphylaxie.

La proportion de décès liés à la calciphylaxie même est rarement décrite dans la littérature, mais le taux de mortalité toutes causes retrouvé ici concorde avec celui retrouvé dans la majorité des études publiées, allant de 45% (41) à 55% (7), chez des patients traités ou non par natrium thiosulfate.

La mortalité est donc parfois inférieure à la nôtre pour des cohortes de patients n'ayant pas reçu de natrium thiosulfate, mais ce taux n'est pas systématiquement calculé à un an, avec des périodes d'étude variables, pouvant expliquer cette différence.

Seule une cohorte, celle des 172 patients de Nigwekar (25) signale un taux de mortalité de 35% bien inférieur à la nôtre, malgré sa constitution proche notamment avec un calcul de la mortalité à 1 an du début de l'instauration du natrium thiosulfate. Cependant ce calcul a été réalisé sur un ensemble de patients parmi lesquels 38% n'avaient pas encore terminé le traitement, où la mortalité spécifique était de 20%. Chez les 62% de patients ayant terminé le traitement, la mortalité à 1 an était de 45%, donc beaucoup plus proche du taux de mortalité de 51,3% retrouvé dans notre cohorte où seulement 2 patients n'avaient pas terminé le traitement.

Le taux de mortalité toutes causes pour le groupe ACU variait peu, égal à 50,4%.

Concernant les étiologies principales de décès, on retrouve dans la littérature 36% (16) à 74% (14) de sepsis parmi les décès toutes causes, et 41% de sepsis parmi les décès liés à la calciphylaxie (10), ce qui est relativement proche du taux de décès par sepsis lié à la calciphylaxie de 32,4% dans notre étude, à part égale avec les décès par altération de l'état général et/ou arrêt des soins.

Le pronostic de l'ACNU dans notre étude n'était pas superposable aux données de la littérature, plus péjoratif avec un taux de mortalité toutes causes à 1 an de 71,4%.

Dans l'étude rétrospective de 16 cas d'ACNU de l'état de Washington (6) où le traitement par natrium thiosulfate était le plus fréquent parmi les autres co-thérapeutiques, le taux de mortalité était de 25%, malgré que tous les patients présentaient des ulcérations, et il était de 52% dans la revue des 36 cas de Nigwekar (2) où aucun patient n'avait reçu de natrium thiosulfate.

Les facteurs pouvant expliquer la mortalité dans notre population ACNU sont :

- le retard d'instauration du traitement lié à un diagnostic plus tardif (308 jours versus 79 jours en moyenne dans le groupe ACU)
- la prédominance des formes mixtes et proximales.
- le pourcentage élevé de lésions ulcérées reconnu comme un facteur péjoratif pour la guérison.
- et la réalisation systématique d'une biopsie dans ce groupe, suggérant que le diagnostic n'est pas suffisamment intuitif donc non évoqué en premier lieu chez les patients non IRC sévères.

Cependant dans ce groupe aucun décès n'était lié à la calciphylaxie. A noter que seul un décès était d'étiologie inconnue et pourrait donc être lié à la calciphylaxie, ce qui ferait au maximum un taux de décès supposé lié à la calciphylaxie de 11%.

Il faut donc penser à l'existence de facteurs pouvant jouer un rôle favorable dans l'évolution des lésions de calciphylaxie, dans ce groupe où parmi 7 patients pour lesquels l'évolution des lésions était connue à 1 an du début du traitement, 2 ont été rétablis, 1 a vu ses lésions régresser, 3 sont restés stables, et un seul a vu ses lésions s'aggraver. L'utilisation du cinacalcet par exemple, décrite dans la littérature comme présentant un intérêt dans le contrôle des calciphylaxies associées à une hyperparathyroïdie (15) a été instauré pour le seul patient du groupe ACNU qui avait une hyperparathyroïdie et dont les lésions sont restées stables. Mais nous ne pouvons conclure ici sur la contribution du cinacalcet dans l'amélioration du pronostic lié à la calciphylaxie en comparant un groupe où les troubles phosphocalciques et l'hyperparathyroïdie sont généralement peu retrouvés donc le cinacalcet peu utilisé à un autre où ces anomalies biologiques sont très fréquentes au moment du diagnostic.

L'hypothèse que la calciphylaxie ait pu jouer un rôle de facteur fragilisant responsable de la décompensation d'une autre pathologie ou d'un état de santé plus précaire, notamment au vu de la moyenne d'âge plus élevée dans ce groupe, peut être envisagée.

Ainsi il faudrait savoir évoquer précocement le diagnostic chez les patients non insuffisants rénaux face à des lésions qui pourraient être suspectes de calciphylaxie, ce qui suggère l'intérêt de la connaissance de la pathologie par l'ensemble des professionnels de santé afin d'instaurer rapidement un traitement adapté. La question de la réalisation de la biopsie pour confirmer ce diagnostic devra donc être posée en cas de doute diagnostique pour ne pas retarder la prise en charge, en gardant bien sûr l'idée du risque d'aggravation potentielle des lésions par ce geste.

## CONCLUSION

---

Les résultats de cette étude ne permettent pas de répondre entièrement à l'objectif principal, au-delà de la détermination du taux de mortalité à 1 an qui était de 51,3% pour l'ensemble de la cohorte, dont 45,3% étaient liés à la calciphylaxie, ce qui concorde avec la littérature existante.

L'administration précoce du natrium thiosulfate définie par son introduction dans les 35 premiers jours suivant l'apparition des lésions, permet d'avoir ici un taux de mortalité  $\leq 45\%$  parmi les patients décédés de calciphylaxie.

Cependant l'influence de l'administration précoce du natrium sur la mortalité liée à la calciphylaxie n'a pu être déterminée en raison d'effectifs insuffisants et du nombre de données manquantes, et a donc été recherchée sur les décès toutes causes avec une valeur seuil de temps de 32 jours au bout de laquelle 45% de ces patients étaient décédés.

Les résultats montrent que l'administration précoce de natrium n'a pas d'impact sur le décès toutes causes, après ajustement sur l'âge, le diabète et la situation des lésions.

La réponse à l'objectif principal pourra éventuellement être apportée par l'analyse statistique finale, estimée sur une cohorte de 250 à 300 patients, sous réserve de l'exhaustivité des données renseignées.

Néanmoins les résultats permettent de répondre aux objectifs secondaires.

On peut considérer que la sécurité du natrium thiosulfate est suffisante pour qu'il soit utilisé largement dans l'indication de la calciphylaxie ; la survenue des effets indésirables graves étant estimée à 3%, sans aucune incidence sur le décès, bien que 32,8% des patients aient présenté des effets indésirables non graves transitoires tels que les nausées ou les vomissements.

On constate, dans cette cohorte où tous les patients ont été traités par natrium thiosulfate, une diminution de la consommation d'antalgiques à 1 an, tant dans la quantité que sur les paliers d'antalgiques, ainsi qu'une évolution des lésions non défavorable pour plus de la majorité des patients.

Cependant la réduction de la consommation d'antalgiques et l'évolution des lésions chez ces patients ne peut être attribuée essentiellement au natrium thiosulfate en raison de la représentation multimodale de la prise en charge, bien que la fréquence d'administration du natrium thiosulfate était supérieure à celle des autres traitements.

Les autres limites de cette étude étaient bien sûr le biais d'enquête caractéristique de toute étude rétrospective et le taux de réponses sous optimal au questionnaire d'ailleurs responsable de l'absence de réponse à l'objectif principal.

Un essai randomisé prospectif pourrait répondre à ce biais mais la rareté et la complexité de la calciphylaxie rendent ce type d'étude très difficile.

## REFERENCES

---

1. Brandenburg VM, Kramann R, Rothe H, Kaesler N, Korbiel J, Specht P, et al. Calcific uraemic arteriopathy (calciophylaxis): data from a large nationwide registry. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 01 2017;32(1):126-32.
2. Nigwekar SU, Wolf M, Sterns RH, Hix JK. Calciophylaxis from nonuremic causes: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* juill 2008;3(4):1139-43.
3. Lombart F, Dillies AS, Senet P, Pourchot D, Oro S, Modiano P, et al. Calciophylaxie chez des patients non insuffisants rénaux : série de 10 cas. *Ann Dermatol Vénérologie.* déc 2018;145(12):S300-1.
4. Reed KB, Davis MDP. The incidence of physician-diagnosed calciophylaxis: A population-based study. *J Am Acad Dermatol.* 1 août 2007;57(2):365-6.
5. Aoun A, Baubion E, Banydeen R, Djiconkpodé I, Ekindi N, Ureña-Torres P, et al. [Incidence and characteristics of calciophylaxis in Martinique (2006-2012)]. *Ann Dermatol Venereol.* déc 2014;141(12):743-9.
6. Altman K, Shinohara M. Demographics, Comorbid Conditions, and Outcomes of Patients With Nonuremic Calciophylaxis. *JAMA Dermatol.* 2 janv 2019;
7. Mazhar AR, Johnson RJ, Gillen D, Stivelman JC, Ryan MJ, Davis CL, et al. Risk factors and mortality associated with calciophylaxis in end-stage renal disease. *Kidney Int.* juill 2001;60(1):324-32.
8. Ross EA. Evolution of treatment strategies for calciophylaxis. *Am J Nephrol.* 2011;34(5):460-7.
9. Nigwekar SU, Kroshinsky D, Nazarian RM, Goverman J, Malhotra R, Jackson VA, et al. Calciophylaxis: risk factors, diagnosis, and treatment. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* juill 2015;66(1):133-46.
10. Weenig RH, Sewell LD, Davis MDP, McCarthy JT, Pittelkow MR. Calciophylaxis: natural history, risk factor analysis, and outcome. *J Am Acad Dermatol.* avr 2007;56(4):569-79.
11. Fine A, Zacharias J. Calciophylaxis is usually non-ulcerating: risk factors, outcome and therapy. *Kidney Int.* juin 2002;61(6):2210-7.
12. New N, Mohandas J, John GT, Ratanjee S, Healy H, Francis L, et al. Calcific uremic arteriopathy in peritoneal dialysis populations. *Int J Nephrol.* 2011;2011:982854.
13. Zhang Y, Corapi KM, Luongo M, Thadhani R, Nigwekar SU. Calciophylaxis in peritoneal dialysis patients: a single center cohort study. *Int J Nephrol Renov Dis.* 2016;9:235-41.
14. Nigwekar SU, Bhan I, Turchin A, Skentzos SC, Hajhosseiny R, Steele D, et al. Statin use and calcific uremic arteriopathy: a matched case-control study. *Am J Nephrol.* 2013;37(4):325-32.
15. Floege J, Kubo Y, Floege A, Chertow GM, Parfrey PS. The Effect of Cinacalcet on Calcific Uremic Arteriopathy Events in Patients Receiving Hemodialysis: The EVOLVE Trial. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 7 mai 2015;10(5):800-7.
16. Zitt E, König M, Vychytil A, Auinger M, Wallner M, Lingenhel G, et al. Use of sodium thiosulfate in a multi-interventional setting for the treatment of calciophylaxis in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* mai 2013;28(5):1232-40.

17. Mochel MC, Arakaki RY, Wang G, Kroshinsky D, Hoang MP. Cutaneous calciphylaxis: a retrospective histopathologic evaluation. *Am J Dermatopathol.* juill 2013;35(5):582-6.
18. Colboc HC, Moguelet P, Bazin D, Carvalho P, Dillies AS, Maillard H, et al. Caractérisation chimique et topographique des dépôts cutanés au cours de la calciphylaxie urémique. *Ann Dermatol Vénérologie.* 1 déc 2017;144(12, Supplement):S123-4.
19. Brandenburg VM, Evenepoel P, Floege J, Goldsmith D, Kramann R, Massy Z, et al. Lack of evidence does not justify neglect: how can we address unmet medical needs in calciphylaxis? *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2016;31(8):1211-9.
20. Nigwekar SU. Multidisciplinary approach to calcific uremic arteriopathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* nov 2015;24(6):531-7.
21. Torregrosa J-V, Sánchez-Escuredo A, Barros X, Blasco M, Campistol JM. Clinical management of calcific uremic arteriopathy before and after therapeutic inclusion of bisphosphonates. *Clin Nephrol.* avr 2015;83(4):231-4.
22. Brandenburg VM, Reinartz S, Kaesler N, Krüger T, Dirrachs T, Kramann R, et al. Slower Progress of Aortic Valve Calcification With Vitamin K Supplementation: Results From a Prospective Interventional Proof-of-Concept Study. *Circulation.* 23 2017;135(21):2081-3.
23. Nigwekar SU, Bloch DB, Nazarian RM, Vermeer C, Booth SL, Xu D, et al. Vitamin K-Dependent Carboxylation of Matrix Gla Protein Influences the Risk of Calciphylaxis. *J Am Soc Nephrol JASN.* juin 2017;28(6):1717-22.
24. Cicone JS, Petronis JB, Embert CD, Spector DA. Successful treatment of calciphylaxis with intravenous sodium thiosulfate. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* juin 2004;43(6):1104-8.
25. Nigwekar SU, Brunelli SM, Meade D, Wang W, Hymes J, Lacson E. Sodium thiosulfate therapy for calcific uremic arteriopathy. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* juill 2013;8(7):1162-70.
26. Strazzula L, Nigwekar SU, Steele D, Tsiaras W, Sise M, Bis S, et al. Intralesional sodium thiosulfate for the treatment of calciphylaxis. *JAMA Dermatol.* août 2013;149(8):946-9.
27. Sood AR, Wazny LD, Raymond CB, Leung K, Komenda P, Reslerova M, et al. Sodium thiosulfate-based treatment in calcific uremic arteriopathy: a consecutive case series. *Clin Nephrol.* janv 2011;75(1):8-15.
28. Tindni A, Gaurav K, Panda M. Non-healing painful ulcers in a patient with chronic kidney disease and role of sodium thiosulfate: a case report. *Cases J.* 23 sept 2008;1(1):178.
29. Isoherranen K, Bouchard L, Kluger N. Benefits of intralesional injections of sodium thiosulfate in the treatment of calciphylaxis. *Int Wound J.* déc 2017;14(6):955-9.
30. Polizzotto MN, Bryan T, Ashby MA, Martin P. Symptomatic management of calciphylaxis: a case series and review of the literature. *J Pain Symptom Manage.* août 2006;32(2):186-90.
31. Poels M, Joppich R, Gerbershagen K, Wappler F. [Analgesic therapy of calciphylaxis with levomethadone : a case study]. *Schmerz Berl Ger.* déc 2010;24(6):621-4.
32. O'Neill WC, Hardcastle KI. The chemistry of thiosulfate and vascular calcification. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* févr 2012;27(2):521-6.

33. Sowers KM, Hayden MR. Calcific uremic arteriolopathy: pathophysiology, reactive oxygen species and therapeutic approaches. *Oxid Med Cell Longev.* avr 2010;3(2):109-21.
34. Mégarbane B, Delahaye A, Goldgran-Tolédano D, Baud FJ. Antidotal treatment of cyanide poisoning. *J Chin Med Assoc JCMA.* avr 2003;66(4):193-203.
35. Lal G, Nowell AG, Liao J, Sugg SL, Weigel RJ, Howe JR. Determinants of survival in patients with calciphylaxis: a multivariate analysis. *Surgery.* déc 2009;146(6):1028-34.
36. Ghosh T, Winchester DS, Davis MDP, El-Azhary R, Comfere NI. Early clinical presentations and progression of calciphylaxis. *Int J Dermatol.* août 2017;56(8):856-61.
37. Hayashi M, Takamatsu I, Kanno Y, Yoshida T, Abe T, Sato Y, et al. A case-control study of calciphylaxis in Japanese end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* avr 2012;27(4):1580-4.
38. Weenig RH. Pathogenesis of calciphylaxis: Hans Selye to nuclear factor kappa-B. *J Am Acad Dermatol.* mars 2008;58(3):458-71.
39. Danziger J. Vitamin K-dependent proteins, warfarin, and vascular calcification. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* sept 2008;3(5):1504-10.
40. Harris RJ, Cropley TG. Possible role of hypercoagulability in calciphylaxis: review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* févr 2011;64(2):405-12.
41. Nigwekar SU, Zhao S, Wenger J, Hymes JL, Maddux FW, Thadhani RI, et al. A Nationally Representative Study of Calcific Uremic Arteriopathy Risk Factors. *J Am Soc Nephrol JASN.* nov 2016;27(11):3421-9.
42. Prey S, Sparsa A, Durox H, Allot V, Pommepuy I, Salem A, et al. Le traitement de la calciphylaxie par cinacalcet : une alternative médicale à la parathyroïdectomie Calciphylaxis treated by cinacalcet: A medical alternative to parathyroidectomy. *Rev Médecine Interne.* 2009;4.
43. Deen J, Schaidler H. The use of cinacalcet for the treatment of calciphylaxis in patients with chronic kidney disease: A comprehensive review. *Australas J Dermatol.* 21 janv 2019;
44. Nigwekar SU, Sprague SM. We Do Too Many Parathyroidectomies for Calciphylaxis. *Semin Dial.* 2016;29(4):312-4.
45. Rroji M, Spasovski G. Calcimimetics versus parathyroidectomy: What is preferable? *Int Urol Nephrol.* juill 2018;50(7):1271-5.
46. Hooman N, Naghshi-Zadiyan R, Mehrazma M, Jahangiri F. Successful treatment of calciphylaxis with pamidronate. *Iran J Kidney Dis.* janv 2015;9(1):67-70.
47. Torregrosa JV, Durán CE, Barros X, Blasco M, Arias M, Cases A, et al. Successful treatment of calcific uraemic arteriopathy with bisphosphonates. *Nefrol Publicacion Of Soc Espanola Nefrol.* 14 mai 2012;32(3):329-34.
48. Boudierlique É, Lionet A, Provot F, Dekeyser T, Zaworski J, Lessore De Sainte Foy C, et al. Expérience de la rhéophérèse en traitement adjuvant de la calciphylaxie. *Néphrologie Thérapeutique.* 1 sept 2017;13(5):318.
49. Seret G, Bataille S, Lionet A, Robert T. Traitement de la calciphylaxie par rhéophérèse : série de cas. *Néphrologie Thérapeutique.* 1 sept 2018;14(5):313.

50. Bronson N, Menon R, Butler J, Gordon I. Parathyroidectomy, excision and skin grafting with topical negative pressure for calciphylactic ulcers. *J Wound Care*. juill 2007;16(7):295-7.
51. An J, Devaney B, Ooi KY, Ford S, Frawley G, Menahem S. Hyperbaric oxygen in the treatment of calciphylaxis: A case series and literature review. *Nephrol Carlton Vic*. juill 2015;20(7):444-50.
52. Biswas A, Walsh NM, Tremaine R. A Case of Nonuremic Calciphylaxis Treated Effectively With Systemic Corticosteroids. *J Cutan Med Surg*. mai 2016;20(3):275-8.
53. Pasch A, Schaffner T, Huynh-Do U, Frey BM, Frey FJ, Farese S. Sodium thiosulfate prevents vascular calcifications in uremic rats. *Kidney Int*. déc 2008;74(11):1444-53.
54. Adirekkit S, Sumethkul V, Ingsathit A, Domrongkitchaiporn S, Phakdeekitcharoen B, Kantachuvesiri S, et al. Sodium thiosulfate delays the progression of coronary artery calcification in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. juin 2010;25(6):1923-9.

# ANNEXES

ANNEXE 1			
QUESTIONNAIRE D'ETUDE DES PATIENTS TRAITES PAR NATRIUM THIOSULFATE POUR UNE CALCIPHYLAXIE			
IDENTIFICATION DU PATIENT			
Centre prescripteur 1 :	Centre prescripteur 2 :		
3 premières lettres du nom :	2 premières lettres du prénom :	Sexe M/F :	
Date de naissance :			
CARACTERISTIQUES, COMORBIDITES, ET TRAITEMENT DES PATIENTS A L'APPARITION DES LESIONS			
Age :	Poids (kg) :	Taille (m) :	IMC (kg/m <sup>2</sup> ) :
Diabète : oui/non	AOMI symptomatique : oui/non		Insuffisance cardiaque : oui/non
Thrombophilie : oui/non	Hépatopathie : oui/non si oui laquelle :		
Hyperparathyroïdie : oui/non	Hyperphosphorémie : oui/non		Hypercalcémie : oui/non
Insuffisance rénale chronique : oui/non	DFG (mL/min) si non dialysé :		
Albuminémie : oui/non	Dénutrition : oui/non		
Hémodialyse : oui/non	Dialyse péritonéale : oui/non		date de début de dialyse :
Heures de dialyse/semaine :	eKt/v hebdomadaire :	Contexte de sous dialyse : oui/non	
Transplantation rénale : oui/non	date de transplantation :		
Pas de dialyse ni de transplantation à l'apparition des lésions : oui/non			
Corticothérapie systémique au long cours : oui/non			
Injections sous cutanées d'héparine : oui/non		Injections sous cutanées d'insuline : oui/non	
Apports calciques : oui/non		Quantité de calcium élément (mg/jour) :	
Antalgiques : oui/non	palier 1 : oui/non	palier 2 : oui/non	palier 3 : oui/non
ATCD de calciphylaxie : oui/non		dates :	Localisation et nombre de lésions :
			Traitement par STS : oui/non
ELEMENTS DIAGNOSTIQUES			
Date d'apparition des premières lésions :			
Date du diagnostic clinique de calciphylaxie :		Diagnostic clinique certain ? probable ?	
Diagnostic histologique : oui/non	date de la biopsie :		Biopsie contributive? Non contributive?
Situation des lésions au moment du diagnostic :			
Présence de lésions ulcérées : oui/non		si oui, nombre de lésions ulcérées :	
Nombre total de lésions au diagnostic :			
MODALITES THERAPEUTIQUES			
Natrium thiosulfate 25% : oui/non	Natrium thiosulfate 10% : oui/non		Voie d'administration : IV ou locale
Nombre de grammes/semaine :			
Date de début de traitement :		Date de fin de traitement :	
Dose totale administrée (grammes) :		Administration en fin de dialyse : oui/non	
Dose totale STS 25% centres 1+2 (grammes):		Dose totale STS 10 % centres 1+2 (grammes):	
CO THERAPEUTIQUES			
Soins locaux			
VAC : oui/non	durée (jours) :		date de début :
Greffe cutanée : oui/non	nombre :		date(s) :
Traitements médicaux généraux			
Antibiothérapie : oui/non		date :	
Bisphosphonates : oui/non		date :	
Chélateurs de phosphates non calciques : oui/non		date :	
sevelamer : oui/non		si oui lequel :	
lanthane : oui/non		si oui lequel :	
velphoro : oui/non			
Instauration/majoration/poursuite de la posologie initiale :			
Calcimimétiques : oui/non	date :	Instauration/majoration/poursuite de la posologie initiale	

Corticothérapie : oui/non			
Vitamine K : oui/non		date de début :	
Modification des facteurs de risque potentiels: oui/non			
Arrêt des AVK : oui/non		si oui, date :	
Calcium : arrêt/baisse de la posologie		date :	
Vitamine D active : arrêt/baisse de la posologie		date :	
Vitamine D native : arrêt/baisse de la posologie		date :	
Instauration d'une dialyse : oui/non		date de début :	
Majoration du nombre de dialyses : oui/non		heures/semaine :	date de début :
Rhéophérèse : oui/non		date de début :	
Oxygénothérapie hyperbare : oui/non		date de début :	nombre de séances :
Oxygénothérapie hyperbare : oui/non			
Alimentation parentérale : oui/non		date de début :	
Sonde naso gastrique : oui/non		date de début :	
Autres (compléments protidiques oraux) :			
<b>Traitements chirurgicaux</b>			
Parathyroïdectomie : oui/non		date :	
Amputation : oui/non		date(s) :	
Débridement chirurgical : oui/non		nombre :	date(s) :
<b>EFFETS SECONDAIRES OBSERVES APRES TRAITEMENT PAR NATRIUM THIOSULFATE</b>			
Oui/Non			
Effets secondaires cliniques : brochospasme/toux/malaise/nausées/vomissements/diarrhées/soif.		autres :	
Effets secondaires biologiques : augmentation du TA/acidose métabolique/diminution HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , hypernatrémie		autres :	
Effets secondaires paracliniques : troubles du rythme cardiaque, anomalies ECG/réduction de la densité osseuse.		autres :	
Si oui, l'effet indésirable a-t-il entraîné :			
une mise en jeu du pronostic vital : oui/non		le décès : oui/non	
une hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation : oui/non			
une incapacité ou une invalidité : oui/non			
autre situation médicale grave :			
aucune situation médicale grave précédente			
<b>EVOLUTION</b>			
Consommation d'antalgiques			
- à 3 mois du début du traitement par STS : oui/non/décédé			
palier 1 : oui/non	palier 2 : oui/non	palier 3 : oui/non	antiépileptiques : oui/non
- à 12 mois du début du traitement par STS : oui/non/décédé			
palier 1 : oui/non	palier 2 : oui/non	palier 3 : oui/non	antiépileptiques : oui/non
eKt/V mensuel à partir du traitement par natrium thiosulfate			
M1 :	M3 :	M6 :	M12 :
Date des dernières nouvelles :			
Sujet rétabli (disparition complète des lésions) : oui/non		date :	
Sujet non encore rétabli : aggravation/stabilité/régression des lésions		situation des lésions :	date :
Récidive : oui/non		situation des lésions :	date :
Arrêt du traitement en raison d'effets indésirables : oui/non		date :	
Décès : oui/non		date :	cause :
lié à la calciphylaxie : oui/non/étiologie incertaine			
Statut du patient à 1 an du traitement par natrium thiosulfate : vivant/décédé			
Evolution inconnue : oui/non			

## SERMENT D'HIPPOCRATE

---

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés.

Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.