



HAL
open science

Traitement des calcifications/ossifications ectopiques par thiosulfate de sodium. Étude CATSS-O

Alan Gauffenic

► **To cite this version:**

Alan Gauffenic. Traitement des calcifications/ossifications ectopiques par thiosulfate de sodium. Étude CATSS-O. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-04019290

HAL Id: dumas-04019290

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04019290>

Submitted on 8 Mar 2023

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.

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
par

GAUFFENIC Alan

Présentée et soutenue publiquement le 4 Septembre 2020

Traitement des calcifications/ossifications ectopiques par thiosulfate de sodium.
Etude CATSS-O

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur EA Hang-Korng, Service Rhumatologie Hôpital Lariboisière, Paris

Président du jury :

Monsieur le Professeur LIOTÉ Frédéric, Service Rhumatologie Hôpital Lariboisière, Paris

Membres du jury :

Monsieur le Professeur GUIGONIS Vincent, Service pédiatrie, CHU Limoges

Monsieur le Docteur MAILLET Bernard, Polyclinique Saint-Odilon, Moulins



**UFR DE MÉDECINE
ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES**
Université Clermont Auvergne

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
par

GAUFFENIC Alan

Présentée et soutenue publiquement le 4 Septembre 2020

Traitement des calcifications/ossifications ectopiques par thiosulfate de sodium.
Etude CATSS-O

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur EA Hang-Korng, Service Rhumatologie Hôpital Lariboisière, Paris

Président du jury :

Monsieur le Professeur LIOTÉ Frédéric, Service Rhumatologie Hôpital Lariboisière, Paris

Membres du jury :

Monsieur le Professeur GUIGONIS Vincent, Service pédiatrie, CHU Limoges

Monsieur le Docteur MAILLET Bernard, Polyclinique Saint-Odilon, Moulins



UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

PRESIDENTS HONORAIRES
UNIVERSITE D'AUVERGNE

: **JOYON** Louis
: **DOLY** Michel
: **TURPIN** Dominique
: **VEYRE** Annie
: **DULBECCO** Philippe
: **ESCHALIER** Alain

PRESIDENTS HONORAIRES
UNIVERSITE BLAISE PASCAL

: **CABANES** Pierre
: **FONTAINE** Jacques
: **BOUTIN** Christian
: **MONTEIL** Jean-Marc
: **ODOUARD** Albert
: **LAVIGNOTTE** Nadine

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE et
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE PLENIER
DU CONSEIL ACADEMIQUE RESTREINT
PRESIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION
PRESIDENT DE LA COMMISSION DE LA RECHERCHE
PRESIDENTE DE LA COMMISSION DE LA
FORMATION ET DE LA VIE UNIVERSITAIRE
DIRECTEUR GENERAL DES SERVICES

: **BERNARD** Mathias PRESIDENT
: **DEQUIEDT** Vianney VICE-
: **WILLIAMS** Benjamin VICE-
: **HENRARD** Pierre VICE
: **PEYRARD** Françoise
: **PAQUIS** François



UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

DOYENS HONORAIRES

: **DETEIX** Patrice
: **CHAZAL** Jean

DOYEN
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

: **CLAVELOU** Pierre
: **ROBERT** Gaëlle

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BACIN Franck - BEGUE René-Jean - BOUCHER Daniel - BOURGES Michel - BUSSIERE Jean-Louis - CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA Pierre - CHABANNES Jacques – CHAZAL Jean - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - COUDERT Jean - DASTUGUE Bernard - DAUPLAT Jacques – DECHELOTTE Pierre - DEMEOCQ François - DE RIBEROLLES Charles - ESCANDE Georges -Mme FONCK Yvette - MM. GENTOU Claude
- GLANDDIER Gérard - Mme GLANDDIER Phyllis – M. JACQUETIN Bernard – Mme LAVARENNE Jeanine - MM. LAVERAN Henri - LESOURD Bruno - LEVAI Jean-Paul - MAGE Gérard - MALPUECH Georges - MARCHEIX Jean-Claude - MICHEL Jean-Luc - MOLINA Claude - MONDIE Jean-Michel - PERI Georges - PETIT Georges - PHILIPPE Pierre - PLAGNE Robert - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - REY Michel - Mme RIGAL Danièle - MM. ROZAN Raymond - SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques - SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - VANNEUVILLE Guy - VIALLET Jean-François - Mle VEYRE Annie

PROFESSEURS EMERITES :

MM. - BEYTOUT Jean - BOITEUX Jean-Paul - BOMMELAER Gilles - CHAMOIX Alain - DETEIX Patrice – DUBRAY Claude - ESCHALIER Alain - IRTHUM Bernard - KEMENY Jean- Louis – LABBE André - Mme LAFEUILLE Hélène – MM. LEMERY Didier - LUSSON Jean- René - RIBAL Jean-Pierre

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PROFESSEURS DE CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	VAGO Philippe	Histologie-Embryologie Cytogénétique
M.	AUMAITRE Olivier	Médecine Interne
M.	LABBE André	Pédiatrie
M.	AVAN Paul	Biophysique et Traitement de l'Image
M.	DURIF Franck	Neurologie
M.	BOIRE Jean-Yves	Biostatistiques, Informatique Médicale
M.	BOYER Louis	Radiologie et Imagerie Médicale
M.	POULY Jean-Luc	Gynécologie et Obstétrique
M.	CANIS Michel	Gynécologie-Obstétrique
Mme	PENAULT-LLORCA Frédérique	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	BAZIN Jean-Etienne	Anesthésiologie et Réanimation
M.	BIGNON Yves Jean	Cancérologie option Biologique
M.	BOIRIE Yves	Nutrition Humaine
M.	CLAVELOU Pierre	Neurologie

M.	DUBRAY Claude	Pharmacologie Clinique
M.	GILAIN Laurent	O.R.L.
M.	LEMAIRE Jean-Jacques	Neurochirurgie
M.	CAMILLERI Lionel	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	DAPOIGNY Michel	Gastro-Entérologie
M.	LLORCA Pierre-Michel	Psychiatrie d'Adultes
M.	PEZET Denis	Chirurgie Digestive
M.	SOUWEINE Bertrand	Réanimation Médicale
M.	BOISGARD Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mme	DUCLOS Martine	Physiologie
M.	SCHMIDT Jeannot	Thérapeutique
M.	BERGER Marc	Hématologie
M.	GARCIER Jean-Marc	Anatomie-Radiologie et Imagerie Médicale
M.	ROSSET Eugénio	Chirurgie Vasculaire
M.	SOUBRIER Martin	Rhumatologie

**PROFESSEURS DE
1ère CLASSE**

M.	CAILLAUD Denis	Pneumo-phtisiologie
M.	VERRELLE Pierre	Radiothérapie option Clinique
M.	CITRON Bernard	Cardiologie et Maladies Vasculaires
M.	D'INCAN Michel	Dermatologie -Vénérologie
Mme	JALENQUES Isabelle	Psychiatrie d'Adultes
Mle	BARTHELEMY Isabelle	Chirurgie Maxillo-Faciale
M.	GERBAUD Laurent	Epidémiologie, Economie de la Santé
	et Prévention	
M.	TAUVERON Igor	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
M.	MOM Thierry	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	RICHARD Ruddy	Physiologie
M.	RUIVARD Marc	Médecine Interne
M.	SAPIN Vincent	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	BAY Jacques-Olivier	Cancérologie
M.	COUDEYRE Emmanuel	Médecine Physique et de Réadaptation
Mme	GODFRAIND Catherine	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	ABERGEL Armando	Hépatologie
M.	LAURICHESSE Henri	Maladies Infectieuses et Tropicales
M.	TOURNILHAC Olivier	Hématologie
M.	CHIAMBARETTA Frédéric	Ophthalmologie
M.	FILAIRE Marc	Anatomie – Chirurgie Thoracique et
	Cardio-Vasculaire	
M.	GALLOT Denis	Gynécologie-Obstétrique
M.	GUY Laurent	Urologie
M.	TRAORE Ousmane	Hygiène Hospitalière
M.	ANDRE Marc	Médecine Interne
M.	BONNET Richard	Bactériologie, Virologie
M.	CACHIN Florent	Biophysique et Médecine Nucléaire
M.	COSTES Frédéric	Physiologie
M.	FUTIER Emmanuel	Anesthésiologie-Réanimation
Mme	HENG Anne-Elisabeth	Néphrologie
M.	MOTREFF Pascal	Cardiologie
Mme	PICKERING Gisèle	Pharmacologie Clinique
M.	RABISCHONG Benoît	Gynécologie Obstétrique

**PROFESSEURS DE
2ème CLASSE**

Mme CREVEAUX Isabelle	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. FAICT Thierry	Médecine Légale et Droit de la Santé
Mme KANOLD LASTAWIECKA Justyna	Pédiatrie
M. TCHIRKOV Andréï	Cytologie et Histologie
M. CORNELIS François	Génétique
M. DESCAMPS Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. POMEL Christophe	Cancérologie – Chirurgie Générale
M. CANAVESE Federico	Chirurgie Infantile
M. LESENS Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
M. AUTHIER Nicolas	Pharmacologie Médicale
M. BROUSSE Georges	Psychiatrie Adultes/Addictologie
M. BUC Emmanuel	Chirurgie Digestive
M. CHABROT Pascal	Radiologie et Imagerie Médicale
M. LAUTRETTE Alexandre	Néphrologie Réanimation Médicale
M. AZARNOUSH Kasra	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
Mme BRUGNON Florence	Biologie et Médecine du Développement et
de la Reproduction	
Mme HENQUELL Cécile	Bactériologie Virologie
M. ESCHALIER Romain	Cardiologie
M. MERLIN Etienne	Pédiatrie
Mme TOURNADRE Anne	Rhumatologie
M. DURANDO Xavier	Cancérologie
M. DUTHEIL Frédéric	Médecine et Santé au Travail
Mme FANTINI Maria Livia	Neurologie
M. SAKKA Laurent	Anatomie – Neurochirurgie
M. BOURDEL Nicolas	Gynécologie-Obstétrique
M. GUIEZE Romain	Hématologie
M. POINCLOUX Laurent	Gastroentérologie
M. SOUTEYRAND Géraud	Cardiologie
M. EVRARD Bertrand	Immunologie
M. POIRIER Philippe	Parasitologie et Mycologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. CLEMENT Gilles	Médecine Générale
Mme MALPUECH-BRUGERE Corinne	Nutrition Humaine
M. VORILHON Philippe	Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES

Mme BOTTET-MAULOUBIER Anne	Médecine Générale
M. CAMBON Benoît	Médecine Générale
M. TANGUY Gilles	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

Mme CHAMBON Martine
Mme BOUTELOUP Corinne

Bactériologie Virologie
Nutrition

MAITRES DE CONFERENCES DE 1ère CLASSE

M. MORVAN Daniel
Mle GOUMY Carole
Mme FOGLI Anne
Mle GOUAS Laetitia
M. MARCEAU Geoffroy
Mme MINET-QUINARD Régine
M. ROBIN Frédéric
Mle VERONESE Lauren
M. DELMAS Julien
Mle MIRAND Audrey
M. OUCHCHANE Lemlih
et Technologies de Communication
M. LIBERT Frédéric
Mle COSTE Karen
Mle AUMERAN Claire
Mme CASSAGNES Lucie
M. LEBRETON Aurélien
M. BUISSON Anthony

Biophysique et Traitement de l'Image
Cytologie et Histologie, Cytogénétique
Biochimie Biologie Moléculaire
Cytologie et Histologie, Cytogénétique
Biochimie Biologie Moléculaire
Biochimie Biologie Moléculaire
Bactériologie
Cytologie et Histologie, Cytogénétique
Bactériologie
Bactériologie Virologie
Biostatistiques, Informatique Médicale

Pharmacologie Médicale
Pédiatrie
Hygiène Hospitalière
Radiologie et Imagerie Médicale
Hématologie
Gastroentérologie

MAITRES DE CONFERENCES DE 2ème CLASSE

Mme PONS Hanaë
et de la Reproduction
M. JABAUDON-GANDET Matthieu
M. BOUVIER Damien
M. COLL Guillaume
Mme SARRET Catherine
M. MAQDASY Salwan
Métaboliques
Mme NOURRISSON Céline

Biologie et Médecine du Développement

Anesthésiologie – Réanimation Chirurgicale
Biochimie et Biologie Moléculaire
Neurochirurgie
Pédiatrie
Endocrinologie, Diabète et Maladies

Parasitologie – Mycologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme VAURS-BARRIERE Catherine	Biochimie Biologie Moléculaire
M. BAILLY Jean-Luc	Bactériologie Virologie
Mle AUBEL Corinne	Oncologie Moléculaire
M. BLANCHON Loïc	Biochimie Biologie Moléculaire
Mle GUILLET Christelle	Nutrition Humaine
M. BIDET Yannick	Oncogénétique
M. MARCHAND Fabien	Pharmacologie Médicale
M. DALMASSO Guillaume	Bactériologie
M. SOLER Cédric	Biochimie Biologie Moléculaire
M. GIRAUDET Fabrice	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme VAILLANT-ROUSSEL Hélène	Médecine Générale
Mme LAPORTE Catherine	Médecine Générale
M. LOLIGNIER Stéphane	Neurosciences – Neuropharmacologie
Mme MARTEIL Gaëlle	Biologie de la Reproduction
M. PINEL Alexandre	Nutrition Humaine
M. PIZON Frank	Santé Publique

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES

M. BERNARD Pierre	Médecine Générale
Mme ESCHALIER Bénédicte	Médecine Générale
Mme RICHARD Amélie	Médecine Générale
M. TESSIERES Frédéric	Médecine Générale

REMERCIEMENTS

A NOTRE PRESIDENT DU JURY :

Monsieur le Professeur Frédéric LIOTÉ

Service de Rhumatologie, centre Viggo-Petersen Hôpital Lariboisière, Paris

Vous me faites l'honneur de présider ce jury et je vous en remercie. Vous m'avez permis de découvrir le monde de la recherche ainsi que le centre Viggo-Petersen. Soyez certain de mon plus grand respect et de ma reconnaissance.

A NOTRE JURY DE THESE :

Monsieur le professeur Hang-Korng EA

Service de Rhumatologie, centre Viggo-Petersen Hôpital Lariboisière, Paris

Tu me fais l'honneur de diriger ce travail de thèse. Tu as été un guide dans mes études, tant médicales que scientifiques avec la réalisation de très beaux projets universitaires. Tes bons conseils et ton aide précieuse m'ont permis d'évoluer dans ma pratique de la rhumatologie.

Monsieur le Professeur Vincent GUIGONIS

Service de pédiatrie, CHU Limoges

Vous me faites l'honneur d'être membre du jury et je vous en remercie. Vous m'avez permis de présenter votre travail qui est né dans votre service au CHU de Limoges. Je vous remercie pour votre disponibilité et votre soutien.

Monsieur le Docteur Bernard MAILLET

Clinique Saint-Odilon, Moulins sur Allier

C'est avec émotion que je peux te compter aujourd'hui parmi mon jury de thèse et te suis reconnaissant d'avoir accepté d'en faire partie. Tu m'as accompagné durant mes études clermontoises et ton expertise, ton soutien et tes encouragements m'ont été des plus précieux pour mon apprentissage de la rhumatologie.

TABLE DES MATIÈRES

1. INTRODUCTION	12
1.1 MÉCANISMES DE FORMATION DES CALCIFICATIONS	14
1.2 LE TRAITEMENT DES CALCINOSES TUMORALES	15
1.3 LE THIOSULFATE DE SODIUM DANS LES CALCIFICATIONS ECTOPIQUES	16
1.3.1 <i>Le thiosulfate et son utilisation actuelle</i>	16
1.3.2 <i>Le thiosulfate de sodium et ses hypothèses mécanistiques</i>	18
1.3.3 <i>Le Thiosulfate de sodium en application locale</i>	22
2. BUT DU TRAVAIL.....	22
3. MATERIEL ET METHODES.....	23
3.1 CRITÈRES D'INCLUSION	23
3.2 CRITÈRES DE NON INCLUSION.....	23
3.3 CRITÈRES D'EXCLUSION	23
3.4 CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES ET RÉGLEMENTAIRES :	24
3.5 OBJECTIF PRINCIPAL :	25
3.6 CRITÈRE D'ÉVALUATION PRINCIPAL :	25
3.7 OBJECTIFS SECONDAIRES :	25
3.8 CRITÈRES D'ÉVALUATION SECONDAIRES :	25
3.9 COMPOSITION DE LA CREME ET CONDITIONS D'APPLICATION :	26
3.10 ANALYSE STATISTIQUE :	26
4. RESULTATS	27
4.1 <i>CARACTÉRISTIQUES</i>	32
4.1.1 <i>Sous-population pédiatrique</i> :	32
4.1.2 <i>Sous-population adulte</i> :	32
4.2 <i>MALADIES ASSOCIÉES</i> :	32
4.3 <i>LOCALISATION DES CALCINOSES</i> :	32
4.4 <i>AGE ET DÉLAI D'ÉVOLUTION</i> :	33
4.5 <i>EFFICACITÉ DU TRAITEMENT (CF ANNEXE 1)</i> :	33
4.6 <i>ÉVOLUTION LOCALE (SUR PHOTOS) (CF ANNEXE 2)</i>	36
4.7 <i>EFFETS SECONDAIRES, ÉVOLUTION DE LA DOULEUR ET DE LA QUALITÉ DE VIE</i> :	36
4.8 <i>ÉVOLUTION DES BILANS BIOLOGIQUES</i> :	36
4.9 <i>ANALYSE STATISTIQUE</i> :	37
5. DISCUSSION.....	38
6. CONCLUSION	41
7. RÉFÉRENCES	43
8. ANNEXES	47
RÉSUMÉ.....

LISTE DES TABLEAUX ET DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU I : MÉCANISMES D'ACTION IMPUTÉS AU THIOSULFATE DE SODIUM.....	18
TABLEAU II: CARACTÉRISTIQUES DES 35 PATIENTS DE LA SÉRIE.....	24
TABLEAU III : SOUS-POPULATION PÉDIATRIQUE.....	26
TABLEAU IV : SOUS-POPULATION ADULTE.....	27
TABLEAU V : TRAITEMENTS CONCOMITANTS AU TSS TOPIQUE.....	30

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 : ACTEURS PRO- ET ANTI-MINÉRALISANT DANS LE MÉCANISME DE CALCIFICATION....	14
FIGURE 2 : MÉCANISME DE TRANSPORT EXTRACELLULAIRE DES PYROPHOSPHATES.....	14
FIGURE 3 : ÉVOLUTION DES LÉSIONS CUTANÉES DE CALCIPHYLAXIE CHEZ UN PATIENT INSUFFISANT RÉNAL DIALYSÉ.....	15
FIGURE 4 : RÉOLUTION PARTIELLE DU VOLUME DE CALCIFICATION DU COUDE APRÈS INJECTION INTRALÉSIONNELLE DE TSS, CHEZ UNE PATIENTE ATTEINTE DE DERMATOMYOSITE.....	16
FIGURE 5 : MÉCANISME SUGGÉRÉ ET RÉACTION CHIMIQUE ENTRE H ₂ S ET CASP3.....	18
FIGURE 6 : FLOW CHART DE SÉLÈCTION.....	23

ABRÉVIATIONS

ASC : Apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD

AINS : Anti inflammatoires non stéroïdiens

AMP : Adénosine mono phosphate

CML : Cellules musculaires lisses

CATSS-O : Calcifications traitées par thiosulfate de sodium – Observationnelle

CT : Calcinose tumorale

CRP : C reactive protein

GNAS : G protein α_s (GNAS)

ENPP1: Ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1

ET: Ecart-type

FGF23 : Fibroblast Growth factor 23

GalNT3 : GalNAc transferase 3

IL : Interleukine

IRM : Imagerie par résonance magnétique

MGP: Matrix gla-protein

NLRP3: NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein 3

PHP : Pseudohypoparathyroïdie

Pi : Phosphate

PPi : Pyrophosphate

PTH : Parathormone

TNAP : Tissue-nonspecific alkaline phosphatase

TNF: Tumor necrosis factor

TSS : Thiosulfate de sodium

1. INTRODUCTION

La calcinose ectopique (CT) est une maladie rare due à des dépôts de cristaux de phosphate de calcium, sous forme d'apatite carbonatée, dans les tissus mous, cutanés ou sous-cutanés, fascias et muscles, avec une distribution habituellement péri-articulaire.

La calcification est suspectée cliniquement puis confirmée par une radiographie complétée ou non par une tomodensitométrie. On pratique parfois une scintigraphie pour cartographier les lésions. En revanche, l'analyse histologique par biopsie n'est pas nécessaire ni recommandée puisqu'elle favorise l'apparition d'ulcération et d'infections consécutives.

Les calcifications ectopiques sont uni ou multifocales, de taille variable, souvent symétriques, péri-articulaires essentiellement (épaules, hanches, coudes, genoux)(1).

La principale problématique de cette pathologie réside dans ses complications, qui sont celles de l'effet de masse (raideur, douleur, compression) et des poussées inflammatoires, responsables d'ulcérations, de fistulisations et de surinfections (2,3).

On divise couramment cette pathologie en trois catégories :

1- une forme **idiopathique**, ou d'étiologie indéterminée, sans association à une pathologie particulière(4).

2- une forme **dystrophique**, consécutive à une lésion des tissus conjonctifs. Les calcifications peuvent ainsi survenir au cours des infections, des tumeurs, des connectivites (notamment dermatomyosites et sclérodermies), de traumatismes compliqués ou non d'un hématome et/ou de nécrose.

Selon les séries, la calcinose tumorale pourrait affecter 18 à 49% des sclérodermies systémiques (5,6), 40% des lupus (7) et 30-70% des dermatomyosites à début juvénile. Elle semblerait plus

fréquente dans les dermatomyosites avec anticorps anti-NXP2 et devant une hypoxie chronique (8).

3- enfin, une forme « **métastatique** », où les calcinoses sont liées à une perturbation métabolique avec une élévation du produit calcémie X phosphatémie qui favorise la précipitation des sels calciques dans les tissus sains. Elles sont acquises comme au cours de l'insuffisance rénale chronique et de l'hémodialyse (50-80% des cas développent des calcifications extra squelettiques) (9), de la sarcoïdose, de l'hypervitaminose D et de l'hyperparathyroïdie ou génétiques comme dans la calcinose tumorale familiale hyperphosphatémiant (HFTC), maladie autosomique récessive liée à une mutation « perte de fonction » du FGF23, de GALNT3 ou de KLOTHO (10) (4).

Le terme de pseudohypoparathyroïdie (PHP) regroupe un spectre de pathologies qui ont en commun une altération de la voie de signalisation du récepteur de la parathormone (PTH/PTHrP). Les défauts de sécrétion ou d'action de la PTH ont pour conséquence une hypocalcémie, une hyperphosphatémie et une augmentation de la réabsorption tubulaire du phosphate.

La PHP1A est une maladie rare de transmission autosomique dominante avec perte de fonction de la séquence codante de GNAS. GNAS est un locus complexe localisé en 20q13-3 soumis à empreinte parentale dans certains tissus, codant pour plusieurs transcrits dont celui de la sous-unité α stimulatrice de la protéine G, composé de 13 exons (11). Les ossifications ectopiques sous-cutanées sont spécifiques des mutations de GNAS1 mais ne sont pas retrouvées dans toutes les PHP1A (12).

L'ossification ectopique diffère de la calcification par son organisation histologique qui se rapproche d'un os mature normal avec la présence d'une corticale osseuse. Il n'y a pas de structure osseuse dans une calcification ectopique (13,14).

1.1 Mécanismes de formation des calcifications

Les mécanismes de formation des microcristaux calciques sont complexes et multifactoriels (facteurs génétiques, vieillissement des tissus, modification de la structure cartilagineuse dans les calcifications articulaires etc.). On retrouve fréquemment une perte d'équilibre entre facteurs pro et anti minéralisant, notamment un déséquilibre de la balance phosphate/pyrophosphate, dont les concentrations extracellulaires régissent la formation cristalline (15) (Figure1).

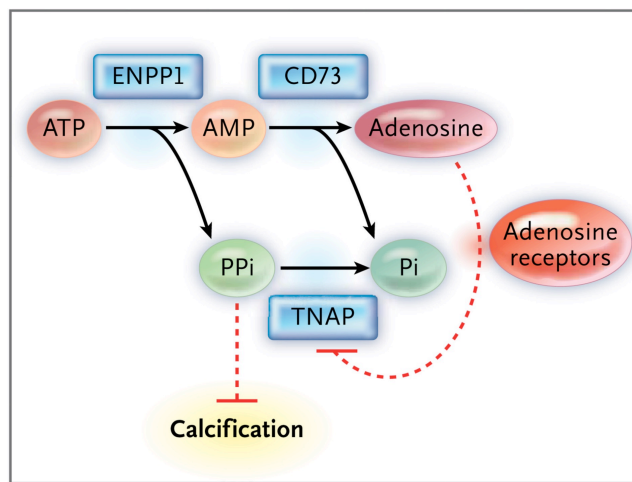


Figure1 : Acteurs pro- et anti-minéralisants dans le mécanisme de calcification(17).

Ces molécules extracellulaires sont dépendantes de nombreuses enzymes. Ainsi, le pyrophosphate (PPi) extracellulaire est le produit du métabolisme des nucléotides triphosphates, comme l'adénosine triphosphate (ATP), sous l'action de l'enzyme ENPP1 et des PPi intracellulaires via le transporteur transmembranaire ANK. Les pyrophosphates sont hydrolysés en phosphate par la phosphatase alcaline TNAP et transportés en intracellulaire via des cotransporteurs Sodium/phosphate (Pit1 et 2). Enfin, L'ectoenzyme ENPP1 joue un rôle d'hydrolyse de l'ATP en adénosine monophosphate (AMP) et PPi. L'AMP est métabolisée par l'enzyme CD73 en adénosine et en phosphate (16,17).

Le dérèglement des fonctions de ces protéines (Pit1/2, ANK, ENPP1, TNAP, CD73) a une répercussion sur la formation cristalline ectopique. Par exemple, la mutation inactivatrice

d'ENPP1 est responsable de calcifications artérielles diffuses (18) et la mutation inactivatrice de CD73 entraîne un excès de phosphate et de calcifications vasculaires et intra-articulaires (17) (Figure 2).

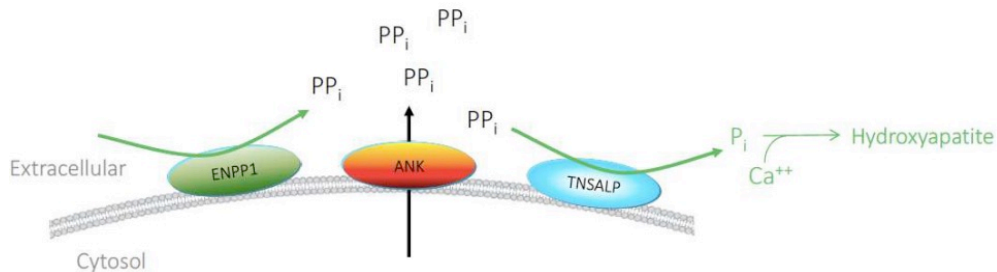


Figure 2 : Mécanisme de transport extracellulaire des pyrophosphates (Whyte et al, Principles of Bone Biology 2012)

1.2 Le traitement des calcinose tumorales

Il n'y a actuellement pas de traitement efficace des CT. De nombreuses molécules ont été essayées avec des résultats inconstants comme la colchicine (19) et/ou les bisphosphonates (20), le diltiazem (21,22), le probénécide, la warfarine (23,24), le thalidomide (25), les immunoglobulines intraveineuses (26,27), les anti-TNF (28) et le rituximab (28,29).

On retiendra que, dès qu'une étiologie de la calcinose a pu être mise en évidence, le traitement de sa cause est nécessaire, même si celui-ci ne permet pas de les guérir. En effet, elles évoluent de façon indépendante de la maladie causale.

Le traitement chirurgical peut être proposé lorsque la calcification est symptomatique et/ou responsable de complications locales (30). Cependant, l'exérèse complète est souvent difficile en raison du caractère infiltrant des calcifications et le risque de récurrence important.

Lorsque les calcifications surviennent chez des patients en hémodialyse, l'adaptation des concentrations ioniques des bains de dialyse est nécessaire, ainsi que l'utilisation de chélateurs du phosphate alimentaire comme le sevelamer.

1.3 Le thiosulfate de sodium dans les calcifications ectopiques

1.3.1 Le thiosulfate et son utilisation actuelle

Le TSS, un agent réducteur de formule $\text{Ca}^{2+}(\text{SO}_3^{3-})_2$, semble prometteur dans de nombreuses maladies compliquées de calcifications ectopiques (31,32).

Il est utilisé depuis 1923 comme un antidote aux empoisonnements au cyanure. Il est aussi utilisé dans la prévention des toxicités cochléovestibulaires et vésicales des sels de platines en oncologie (33–37). On le trouve également dans le conditionnement du sel de table afin de prévenir l'oxydation de l'iode.

Il est proposé depuis plusieurs années dans de nombreuses pathologies avec calcifications ectopiques telles que les calciphylaxies ou artériolopathies calcifiantes secondaires à l'IRC terminale chez les patients hémodialysés (31,38–41), (figure 3) et dans la calcinose tumorale des tissus mous (42). *Peng T et al*, dans leur revue de littérature, font état d'une efficacité du TSS (définie par une amélioration des lésions cutanées ou de la douleur) dans les calciphylaxies allant de 67 à 84% (43).



Figure 3 : Évolution des lésions cutanées de calciphylaxie chez un patient insuffisant rénal dialysé, traité par 12,5g à 25g de TSS intraveineux après chaque séance d'hémodialyse pendant 12 à 24 semaines. Régression complète des lésions sans récurrence (39).

Aucune étude randomisée contrôlée n'a été réalisée jusqu'à présent mais on trouve chez l'homme quelques cas rapportés de traitement des calcinose tumorales par TSS par voie systémique (42) ou par injection locale (32),(figure 4) permettant la réduction en nombre des poussées inflammatoires et en volume des calcifications ectopiques. Les applications cutanées ont également été essayées, avec des résultats mitigés (32,44).

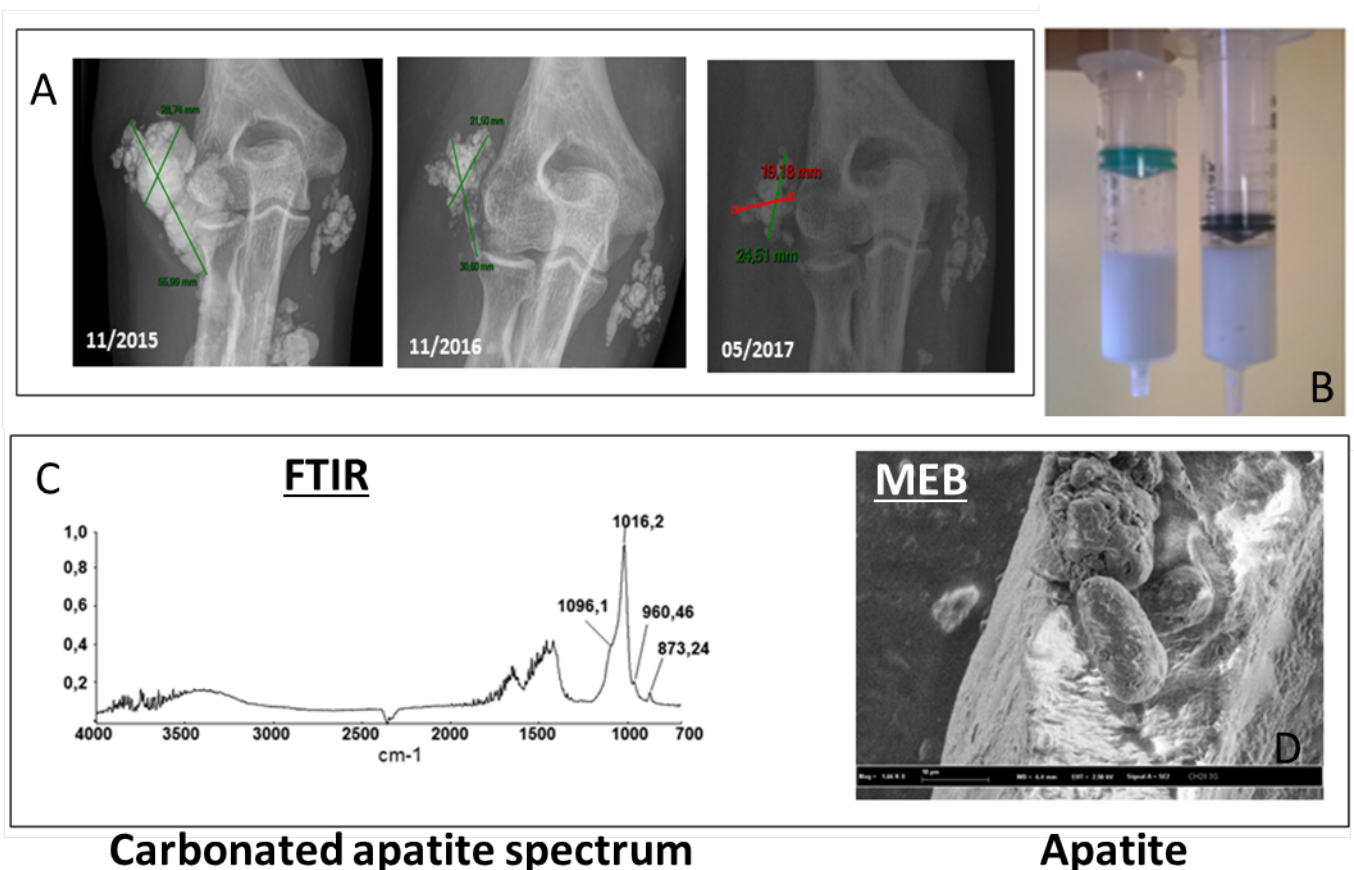


Figure 4 : Résolution partielle du volume de calcification du coude après injection intralésionnelle de TSS (A), chez une patiente atteinte de dermatomyosite. Aspect du liquide de ponction (B). Spectre de l'apatite carbonatée en infrarouge(C). Aspect en MEB(D) (32).

La voie orale a été écartée du fait d'une très faible biodisponibilité, de l'ordre de 6,6% (45).

Le TSS est le plus souvent bien toléré. Les principaux effets secondaires rapportés sont les troubles digestifs (nausées et vomissements), les variations de la tension artérielle lors des perfusions et l'acidose métabolique (46,47). Un effet de déminéralisation osseuse et de diminution de la résistance osseuse a été suggéré (48). Les injections locales de TSS exposent aux risques d'infection par inoculation et aux poussées inflammatoires microcristallines.

1.3.2 Le thiosulfate de sodium et ses hypothèses mécanistiques

Le TSS possède de nombreuses propriétés cellulaires et pourrait diminuer le volume des calcifications par plusieurs mécanismes : stimulation des inhibiteurs de calcification, diminution du calcium ionisé, de l'inflammation et du stress oxydatif (diminue l'activation de NLRP3 et la production de l'IL-1 β) (Tableau I), régulation de la différenciation ostéoblastique et de la vasodilatation artérielle (48,49). *Pasch et al* décrivent en 2008 l'action du TSS dans un modèle murin en traitement préventif des calcifications vasculaires induites chez des rats hyperurémiques (48). Ainsi, les rats non traités développaient de façon constante une calcification aortique après néphrectomie et induction de l'insuffisance rénale alors qu'aucun rat traité par TSS immédiatement après la néphrectomie n'avait développé de calcification aortique.

I. Stimulation des inhibiteurs de calcifications
II. Inhibiteur de la transdifférenciation cellulaire vers un profil prominéralisant
III. Génération d'une acidose métabolique et diminution du calcium ionisé
IV. Diminution de l'inflammation et du stress oxydatif
V. Régulation de la différenciation ostéoblastique
VI. Régulation de la vasodilatation artérielle

Tableau I : Mécanismes d'action imputés au thiosulfate de sodium

i. Stimulation des inhibiteurs de calcification

On lui attribue un rôle d'inhibiteur des facteurs prominéralisant et/ou d'inducteur d'inhibiteurs de la minéralisation (50,51), notamment ostéopontine, MGP (matrix gla protein) ou Pi (48,52), et inducteur de facteur antiminéralisant (49), et possiblement de la transdifférenciation cellulaire (49,53).

Le « rétablissement » d'un équilibre entre facteurs pro- et antiminéralisant pourrait expliquer à la fois le temps nécessaire à la disparition des calcifications et la possibilité d'un effet rémanent après l'arrêt du TSS (44).

ii. Génération d'une acidose et diminution du calcium ionisé

L'impact de l'acidose est déjà démontré et est responsable d'une dissolution physicochimique de l'os (54), de la prévention des dépôts calciques, d'une activation de la libération de calcium depuis l'os médiée par les ostéoclastes, et d'une inhibition de la formation osseuse par les ostéoblastes (55). Par ailleurs, si l'acidose a un effet stimulant sur la PTH, l'acidose induite par l'hypercalcémie contrebalance cet effet (56). L'acidose diminue les dépôts phosphocalciques en augmentant leur solubilité (57).

L'existence d'une majoration d'un trou anionique dans le contexte d'acidose préviendrait la précipitation de calcium et de phosphate (58). Son rôle de chélateur calcique, qui cause une hypercalciurie et une balance nette négative (48), est aujourd'hui proche de l'abandon (59).

iii. Diminution de l'inflammation et du stress oxydatif

Le TSS a un rôle anti-oxydant (52,60), donneur de sulfure d'hydrogène (H₂S) (36) et inhibiteur des cytokines inflammatoires (35,52).

Le thiosulfate est considéré comme le produit d'oxydation du H₂S, et « véhiculerait » les effets bénéfiques du H₂S, notamment par l'inhibition de casp3 (par persulfuration de Cys163), modulant la concentration intracellulaire de TSS (34) (Figure 5). Les deux éléments sont à un état d'équilibre, dont la balance fait pencher dans le sens de l'activation (privilégiant la forme H₂S) ou la quiescence (en faveur de la forme TSS). L'H₂S inhibe l'inflammasome NLRP3 en réduisant l'activité de la xanthine oxydase, la production d'espèces réactives de l'oxygène, l'oligomérisation d'ASC (pour « apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD ») et l'activité de la caspase 1 (61).

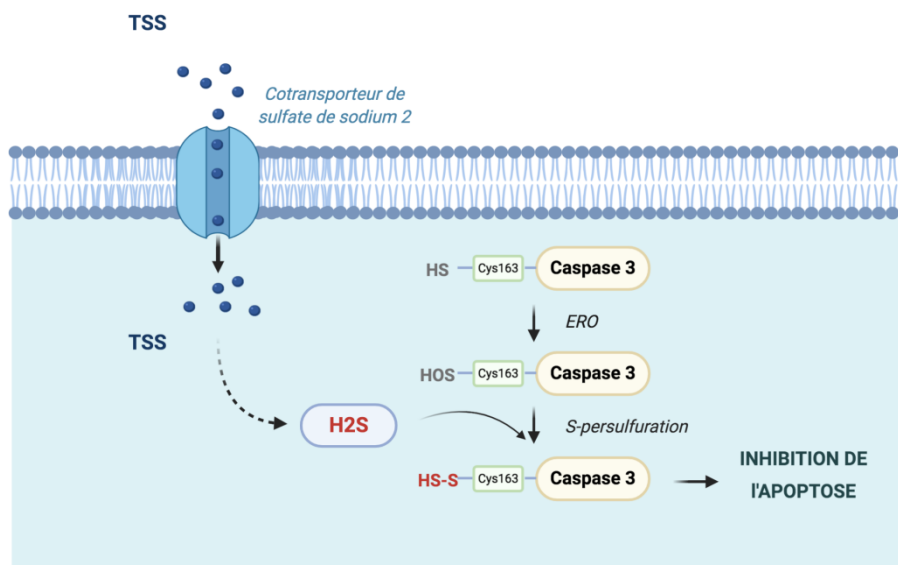


Figure 5 : Mécanisme suggéré et réaction chimique entre H₂S et casp3 via la persulfuration de Cys163 : le transport intracellulaire du TSS via le cotransporteur de sulfate de sodium NaS-2 permet d'exercer la persulfuration de la caspase 3 et induit un effet anti-apoptotique et donc cytoprotecteur.

iv.Régulation de la différenciation ostéoblastique

Une transdifférenciation cellulaire est possible, affectant notamment les cellules musculaires lisses (CML) vasculaires qui subissent un switch phénotypique vers un profil ostéochondrocytaire (62) ou « osteoblast-like » (63). Comme les adipocytes, ostéoblastes et CML ont un précurseur commun que constitue la cellule souche mésenchymateuse. L'hypothèse d'une transdifférenciation de ces cellules vers un phénotype minéralisant est possible. Un mécanisme cellulaire impliquant les lignées monocytaires ou macrophagiques a lieu dans la régression des calcifications vasculaires, entraînant la migration des cellules dans la lumière vasculaire vers les sites calcifiés et phagocytant les minéraux (64). La phagocytose n'est pas mise en évidence par cette étude.

La piste d'une altération de la différenciation chondrocytaire a également été évoquée avec notamment une modification du profil d'expression (à la hausse) des gènes coll2 et sox9 ainsi que coll10 et runx2 (52).

v.Régulation de la vasodilatation artérielle

On retiendra que H₂S a un rôle vasodilatateur (48,65) et de neurotransmetteur. Il est responsable de la régénération de la NOS (nitric oxyde synthase) et d'antioxydants (66). Ces fonctions pourraient expliquer le rôle vasodilatateur et de réduction de la douleur décrits dans le traitement par TSS (38,66).

1.3.3 Le Thiosulfate de sodium en application locale

Depuis plusieurs années, une préparation magistrale sous forme de pommade à base de TSS (10% ou 25%) a été développée par la pharmacie du CHU de Limoges afin de pouvoir combiner l'effet local du TSS tout en évitant les effets secondaires d'une administration par voie systémique. Les premières utilisations de cette préparation semblent prometteuses et certains résultats préliminaires ont été publiés (44).

Le rapport bénéfice/risque de cette approche paraît avantageux pour les cliniciens dans la mesure où des préparations dont la composition est proche sont actuellement validées par la FDA et l'OMS pour le traitement de pathologies bénignes comme les dermatophyties cutanées ou le pityriasis versicolor.

Le statut de cette pommade qui est une « préparation magistrale », permet son utilisation en pratique courante sans autre validation ou autorisation particulière (article L5121-1 du Code de Santé Publique).

2. BUT DU TRAVAIL

Nous rapportons dans ce travail de thèse les résultats de l'étude CATSS-O (acronyme pour « Calcifications Traitées par Thiosulfate de Sodium – Observationnelle »), étude observationnelle visant à évaluer l'efficacité à 6 mois d'un traitement par TSS par voie locale.

3. MATERIEL ET METHODES

3.1 Critères d'inclusion

- Tout patient traité par TSS 25% par voie cutanée fourni par la pharmacie du CHU de Limoges.
- Suivi minimal de 6 mois.
- Disponibilité d'une évaluation objective par imagerie permettant de comparer le volume ou la surface des calcifications (ou ossifications) traitées (sur deux incidences orthogonales) avant et après 6 mois d'application du traitement.
- Consentement de participation à l'étude signé par le patient ou par l'un des titulaires de l'autorité parentale en cas de patient mineur.

3.2 Critères de non inclusion

- Calcification avec effraction cutanée en regard pouvant permettre une extériorisation du matériel calcique par des effets mécaniques.
- Patient présentant une calcification secondaire à une des pathologies suivantes :
 - Diabète sucré
 - Insuffisance rénale chronique
 - Origine iatrogène

3.3 Critères d'exclusion

- Sur demande du patient ou de sa famille

3.4 Considérations éthiques et réglementaires :

L'étude a reçu l'accord du Comité d'Ethique du CHU de Limoges (Avis 138-2014-15 du 19/03/2014) ainsi que de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) (décision DR-201-080 du 16/02/2015) sur la récupération et la centralisation des données cliniques concernées par ce travail.

Un consentement écrit a été signé par les participants concernant l'autorisation de reprendre les données et de les centraliser dans une base de données informatique anonymisée.

3.5 Objectif principal :

Evaluer objectivement au bout de 6 mois l'évolution des calcifications (ou ossifications) traitées par TSS par voie cutanée.

3.6 Critère d'évaluation principal :

Pourcentage de diminution du volume ou de la surface des calcifications (ou ossifications) traitées sur une imagerie de même type réalisée avant et 6 mois après l'utilisation du TSS par voie cutanée.

Cette imagerie pourra être :

- soit un scanner de la zone traitée
- soit une radiographie standard avec deux incidences orthogonales

Si les deux imageries sont disponibles, le scanner sera sélectionné préférentiellement à la radiographie.

3.7 Objectifs secondaires :

Les objectifs secondaires suivants seront analysés en fonction des données recueillies compte tenu des modalités de traitement et de suivi effectuées par les cliniciens :

- évolution esthétique (sur photos)
- évolution de la douleur
- évolution de la qualité de vie
- effets secondaires locaux ou généraux

3.8 Critères d'évaluation secondaires :

- photographies avant et après 6 mois de traitement
- échelle de douleur avant et après 6 mois de traitement

- échelle de qualité de vie avant et après 6 mois de traitement
- recueil des effets secondaires rapportés dans les dossiers (locaux, cliniques généraux, biologiques)

3.9 Composition de la crème et conditions d'application :

La pommade à base de TSS est préparée magistralement par la pharmacie de Limoges, contient une solution de TSS 25% et d'un émollient à 75%. La pommade doit être appliquée en couche épaisse, une fois par jour, de préférence le soir.

Il n'était pas recommandé de couvrir de manière occlusive les calcifications ou ossifications traitées.

3.10 Analyse statistique :

Les données sont présentées sous forme de moyenne (\pm écart-type) et de valeurs minimale et maximale pour les variables quantitatives, et sous forme de pourcentage et de nombres pour les variables qualitatives.

Un test de Chi² a été utilisé pour les variables qualitatives (avec correction de continuité de Yates si nécessaire). Un test exact de Fisher a été appliqué lorsqu'au moins une valeur théorique effective était inférieure à 5.

Tous les tests étaient bilatéraux et le niveau de significativité était fixé à 0,05. L'analyse des données a été réalisée avec la version 3.5.1 de R (2018-07-02 Copyright© 2018 The R Foundation for Statistical Computing) et la version 2020.1.3 de XLSTAT (Addinsoft (2020). Solution d'analyse statistique et de données de XLSTAT. Paris, France <https://www.xlstat.com>).

4. RESULTATS

Cent vingt-six patients ont demandé une préparation magistrale de TSS à la pharmacie de Limoges (Figure 6).

Sur ces 126 patients, nous avons pu récupérer les données cliniques et les consentements écrits de 44 patients.

Neuf patients ont été exclus de l'étude par manque d'informations nécessaires à l'évaluation de l'objectif principal à la relecture des informations cliniques et radiographiques (traitement pris sur une période trop courte ou données radiographiques insuffisantes pour l'évaluation du critère principal).

Au total, 35 patients ont pu être inclus dans notre étude.

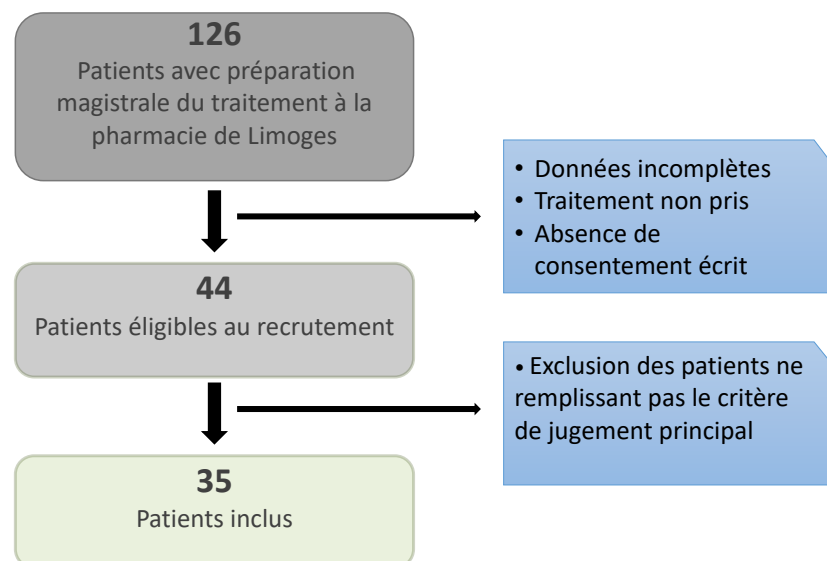


Figure 6 : Flow chart de sélection

Les caractéristiques et l'évolution des patients inclus sont présentées dans le Tableau II.

Tableau II : Caractéristiques et évolution des 35 patients avec une calcinose tumorale

	Total (n=35)
Age (années), moyenne +/- ET (min-max)	28 +/- 24,85 (1,5-90)
Genre féminin, n (%)	21 (60%)
Maladie associée, n (%)	
Dermatomyosite	14 (40%)
Sclérodermie	6 (17,1%)
PHP1a	7 (20%)
Cause génétique autre	3 (8,6%)
Autres ou inconnue	5 (14,3%)
Âge d'apparition de la calcification (26/35) : années, moyenne (min-max)	17,7 (1,5-81)
Évolution générale, n (%)	
Diminution	11 (31,4%)
dont disparition complète	3 (8,6%)
Augmentation	6 (17,1%)
Stabilité	18 (51,4%)
Localisation des zones traitées, n (%)	
Unique	13 (37,1%)
Multiples	22 (62,9%)
dont	
<i>membres supérieurs</i>	9 (25,7%)
<i>membres inférieurs</i>	11 (31,4%)
<i>membres supérieurs et inférieurs</i>	10 (28,6%)
<i>Extrémités (mains/pieds)</i>	4 (11,4%)
<i>Région axiale</i>	1 (2,9%)

Sur les 35 patients finalement inclus, on retrouvait 28 femmes (60%), d'âge moyen au moment du traitement de 28 ans (\pm 24,9 ; 1,5-90 ans) avec des disparités importantes qui ont conduit à séparer la population en deux (populations adulte et pédiatrique) (Tableaux III et IV).

Tableau III : Caractéristiques et évolution de la sous-population pédiatrique

	Total (n=18)
Age (années), moyenne +/- ET (min-max)	8,9 +/- 4,71(1,5-16)
Sexe féminin, n (%)	9 (50%)
Maladie associée, n (%)	
Dermatomyosite	8 (44,4%)
Sclérodermie	0 (0%)
PHP1a	7 (38,9%)
Cause génétique autre	2 (11,1%)
Autres ou inconnue	1 (5,6%)
Evolution générale, n (%)	
Diminution	8 (44,4%)
<i>dont disparition complète</i>	1 (5,6%)
Augmentation	3 (16,7%)
Stabilité	7 (38,9%)

Tableau IV : Caractéristiques et évolution de la sous-population adulte

	Total (n=17)
Age (années), moyenne +/- ET (min-max)	52,4 +/- 20,7 (24-90)
Sexe féminin, n (%)	13 (76,5%)
Maladie associée, n (%)	
Dermatomyosite	6 (35,3%)
Sclérodermie	6 (35,3%)
PHP1a	0 (0%)
Cause génétique autre	1 (5,9%)
Autres ou inconnue	4 (23,5%)
Evolution générale, n (%)	
Diminution	3 (17,6%)
dont disparition complète	2 (11,8%)
Augmentation	3 (17,6%)
Stabilité	11 (64,7%)

4.1 Caractéristiques

4.1.1 Sous-population pédiatrique :

Notre population pédiatrique comptait 18 individus dont 9 filles (50%) d'âge moyen 8,9 ans (\pm 4,7 ; 1,5-16 ans).

4.1.2 Sous-population adulte :

Notre population adulte comportait 17 individus dont 13 femmes (76.5%) d'âge moyen 52,4 ans (\pm 20,7 ans ; 24-90).

4.2 Maladies associées :

Les maladies associées retrouvées dans notre population étaient la dermatomyosite dans la majorité des cas (40%), suivi par de la pseudohypoparathyroïdie de type 1a (20%) , de la sclérodermie (17.5%), et enfin d'autres causes génétiques (mutation du *FGF23* ou de *GALNT3*) (8,6%).

Les maladies associées classées « autres » comportaient des rhumatismes inflammatoires connus (ex : une patiente était atteinte d'un lupus avec calcinose tumorale) ou inconnus ainsi que certaines causes plus rares (une ossification post cellulitique et une calcinose hyperphosphatémique de l'adulte sans cause génétique retrouvée) et enfin des étiologies idiopathiques.

4.3 Localisation des calcinoses :

Les calcifications traitées étaient uniques dans 37,1% des cas (13 patients) et multiples dans 62,9% des cas (22 patients).

La localisation des calcinoses était assez variée, concernant les membres supérieurs dans 25,7% des cas (9 patients), les membres inférieurs dans 31,4% des cas (11 patients), les membres supérieurs et inférieurs dans 28,6% des cas (10 patients), les extrémités uniquement dans 11,4% des cas (4 patients) et enfin la région axiale dans 2,9% des cas (1 patient).

4.4 Age et délai d'évolution :

L'âge d'apparition de la calcinose tumorale était disponible chez 32 patients / 35 et était très étalé dans notre population. Elle était en moyenne de 20,3 années, allant de la naissance du patient à 81 ans (écart type 21,5).

De même, le délai d'évolution de la calcification avant traitement par TSS topique, disponible également chez 32 patients, variait de 6 mois à 24 ans (moyenne : 6,8 ans; écart type : 7,73 ans)

Les traitements pris concomitamment au TSS topique étaient soit en lien avec la maladie causale, soit était un traitement de la calcinose tumorale selon la littérature.

Les traitements de la calcinose tumorale pris concomitamment étaient retrouvés chez 19 patients sur 35.

Le détail du nombre de patients sous traitement concomitant est regroupé dans le tableau V.

4.5 Efficacité du traitement (cf Annexe 1) :

Au total, 6 scanners, 2 IRM et 16 radiographies orthogonales étaient disponibles et ont pu être relus. Les autres examens d'imageries des patients étaient soit incomplètes (clichés orthogonaux non transmis en totalité mais disposant d'un compte rendu interprété) soit indisponibles (compte rendus transmis uniquement). La mesure en cm ou en pourcentage était par ailleurs difficile dans le cadre d'une calcification toujours présente mais avec une densité plus faible (potentielle amélioration sous traitement) ou une disparition d'une petite calcification entière au sein d'une masse calcique étendue.

Il était en revanche possible, en se basant sur les comptes rendus des radiologues en charge de l'imagerie, ou en relisant, à chaque fois que cela était possible, les scanners ou radiographies disponibles, de classer les patients en « répondeurs » ou « non répondeurs » au thiosulfate topique.

Il y avait 31,4% de patients répondeurs au traitement avec une diminution objective de la calcification mesurée, dont 3 disparitions complètes. Parmi eux, les patients répondeurs étaient majoritairement des enfants (44% des répondeurs) contre 17,6% des adultes. Ces derniers présentaient cependant plus de disparition complète que chez les enfants (2 patients contre 1).

Tableau V : Traitements concomitants au TSS topique (19 patients / 35)

Chélateur de phosphore	7 (20%)
Colchicine	4 (11,4%)
Thiosulfate IV	2 (5,7%)
Probénécide	3 (8,6%)
Immunosuppresseur ou immunomodulateur	8 (22,9%)
dont méthotrexate	5 (14,3%)
Corticoïdes oraux	6 (17,1%)
AINS	3 (8,6%)
Cimétidine	1 (2,9%)
Inhibiteurs calciques	8 (22,9%)
Bosentan	1 (2,9%)
Bisphosphonates	2 (5,7%)
Aucun	6 (17,1%)

4.6 Évolution locale (sur photos) (cf Annexe 2)

Les photos qui ont pu être colligées montrent une amélioration de l'aspect inflammatoire cutané autour de la calcinose si présente au départ, probablement en lien avec le principe actif ou l'émollient associé au thiosulfate de sodium.

4.7 Effets secondaires, évolution de la douleur et de la qualité de vie :

La majeure partie des patients (34/35) n'ont pas ressenti d'aggravation des douleurs ou d'effets indésirables en lien avec l'application locale.

Un seul patient a déclaré une augmentation temporaire et totalement régressive de l'inflammation locale initiale associée à des douleurs légères qui n'ont pas empêché la poursuite du traitement.

Concernant la douleur : les données disponibles étaient peu nombreuses mais un patient rapporte une amélioration de 2 points sur son EVA (passant de 5 à 3/10).

Les indices de qualité de vie n'ont malheureusement pas été remplis régulièrement ou non comparés entre l'introduction du traitement et l'évaluation à M6. Cependant, on retrouvait dans de nombreux courriers des améliorations cutanées perçues et décrites par le patient et le praticien (peau mieux mobilisable, calcification ramollie indépendamment de la mesure radiographique).

Nous avons retrouvé chez un patient une évaluation du score de qualité de vie Skindex passant de 14 avant traitement à 8/16 à 6 mois de traitement.

4.8 Évolution des bilans biologiques :

Cette évaluation souffre de nombreuses données manquantes avec peu de bilans biologiques initiaux disponibles à comparer à 2 mois, 4 mois et 6 mois comme le proposait le protocole d'étude.

Les analyses statistiques réalisées pour rechercher une éventuelle différence entre les groupes « répondeurs » et « non répondeurs » en fonction des paramètres initiaux suivants (CRP, créatininémie, bilan phosphocalcique) n'ont retrouvé aucune association significative.

Il n'a été noté aucune variation de bilan biologique en lien avec le traitement (NFS , ionogramme sanguin, créatininémie, bilan phosphocalcique sanguin et urinaire). Les gaz du sang veineux, quand disponibles (n=8), étaient normaux, sans acidose métabolique retrouvée au cours du suivi.

4.9 Analyse statistique :

Il n'y avait aucune différence significative entre les groupes répondeurs et non répondeurs pour l'âge, le sexe, la maladie causale, des traitements concomitants ou anciens, la durée d'évolution des calcifications et la localisation des calcifications. On pourrait cependant remarquer une tendance à une meilleure efficacité de la forme topique chez les enfants par rapport aux adultes ($p=0,056$).

Le petit échantillon d'étude pourrait expliquer en partie cette absence de significativité.

5. DISCUSSION

La calcinose tumorale est une maladie peu fréquente mais potentiellement invalidante avec de nombreuses complications. Les maladies causales sont diverses tant sur leur mécanisme physiopathologique que sur leur présentation clinique.

Cependant, la calcification tumorale est connue pour présenter les mêmes caractéristiques biochimiques ainsi qu'une évolution indépendante de la maladie causale.

Notre population est variée et comporte autant d'enfants que d'adultes, dû aux différents praticiens recrutant nos patients (pédiatres et internistes) ainsi qu'aux différentes maladies causales retrouvées (PHP1A retrouvées uniquement dans la sous population pédiatrique par exemple).

On retrouve cependant des maladies communes aux deux sous-groupes comme la dermatomyosite dont la forme juvénile se complique plus souvent de calcification que la forme adulte.

Le TSS est maintenant connu comme traitement des calcifications et ossifications ectopiques, avec des résultats encourageants dans plusieurs études de petit effectif aussi bien sous forme topique qu'intra calcinosique (42,44). Ces études sont cependant de faible puissance et nécessitent une étude observationnelle interventionnelle plus étendue, ce qui a conduit au projet CATSS-O.

Dans notre population d'étude, un tiers de nos patients a répondu au TSS topique avec une réduction du volume de la calcification, dont trois disparitions complètes, la moitié de nos patients a présenté une stabilité lésionnelle et 17% d'entre eux ont présentés une augmentation des calcifications traitées.

Les trois cas de disparition complète concernaient des patients aux calcifications apparues depuis moins de trois ans.

Notre préparation n'a présenté aucun effet indésirable chez les 35 patients de la série, si ce n'est une inflammation locale accentuée chez un patient le premier jour de l'application, totalement régressive.

Un des patients qui ne remplissait pas les critères d'inclusion n'a pas pris la crème pour cause de majoration des douleurs mais sans précision de durée dans le dossier médical recueilli et un patient n'a pas toléré l'odeur du produit. La voie d'administration topique peut favoriser une meilleure adhésion à long terme que la forme injectable et paraît par exemple bien adaptée aux patients pédiatriques.

Notre étude souffre de plusieurs biais et données manquantes rendant les résultats malheureusement non significatifs :

- malgré une prescription et une délivrance de la crème chez 126 patients, nous n'avons pu colliger que 35 patients remplissant les critères d'inclusion, notamment par l'absence de consentement écrit disponible ou récupérés a posteriori ou par absence d'évaluation radiographique initiale ou à 6 mois du traitement.

- certains patients ont déclaré une absence d'efficacité visible cliniquement à quelques mois ce qui a eu pour conséquence un arrêt spontané de l'application journalière. D'autres patients n'ont pas suivi le traitement correctement avec une application aléatoire depuis la délivrance jusqu'à la demande d'évaluation radiographique par le praticien en charge du patient.

Ces écueils ne nous ont pas permis d'inclure suffisamment de patient et notre étude souffre donc d'un manque de puissance.

Nous pouvons cependant remarquer une tendance à l'amélioration de nos patients dans certaines sous populations, notamment chez les enfants, quelle que soit la pathologie initiale, où le nombre de répondeur atteint les 44%, avec une association statistique proche de la significativité ($p=0.056$).

Par ailleurs, notre étude présente des résultats encourageants chez certaines sous populations comme dans les dermatomyosites juvéniles et la PHP1a de l'enfant.

Comme déjà décrit précédemment dans la littérature, une approche topique ne semble pas être efficace pour les lésions situées profondément sous la peau et donc hors de portée du principe actif.

Le choix d'une évaluation à 6 mois a été fait pour juger de l'efficacité rapide ou non de notre formulation. Cependant, la durée optimale du traitement n'a pas été identifiée et aucune donnée n'est disponible sur une éventuelle récurrence après l'arrêt du traitement. Les quelques compte-rendus que nous avons pu récupérer concernant l'évolution de la calcification à long terme étaient plutôt encourageants, avec parfois une disparition pérenne de la calcification à 1 an malgré l'arrêt de l'application du thiosulfate.

Comme déjà suggéré dans d'autres études, la structure de la calcification ne semble pas changer avec le temps, avec un spectre d'hydroxyapatite similaire avant et après traitement par thiosulfate, ce qui pourrait peut-être expliquer sa disparition complète par un mécanisme cellulaire, macrophagique ou ostéoclastique.

Une des causes possible de cette différence entre les enfants et les adultes, outre la maladie causale, serait peut-être le délai d'évolution de la calcification avant traitement par TSS topique. Malgré une association non significative, il est possible qu'une calcification en cours de développement, probablement moins dense et moins organisée, réponde mieux au traitement.

6. CONCLUSION

Ce travail suggère l'efficacité du traitement topique par thiosulfate de sodium dans les calcifications ou ossifications ectopiques.

Le traitement par TSS percutané a permis une amélioration chez un tiers des patients avec une régression complète chez 8,6% des patients.

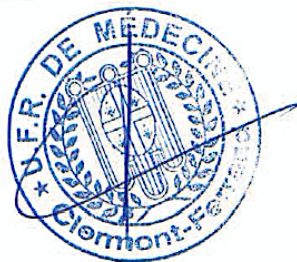
L'efficacité du TSS semble meilleure dans les calcifications/ossifications pédiatriques bien que la différence ne soit pas significative. Il serait intéressant d'augmenter le nombre de patients pour atteindre la puissance statistique.

Ces résultats prometteurs nécessitent d'être confirmés par une étude randomisée contre placebo, en double aveugle.

Ils nécessitent également des études expérimentales pour identifier les mécanismes d'action du TSS et des études pharmacologiques pour évaluer la pénétration du médicament et améliorer sa diffusion locale.

Le TSS topique peut être proposé pour traiter des calcifications ou ossifications ectopiques où il n'y a actuellement pas de traitement efficace démontré.

Clermont-Ferrand, le 23 juillet 2020
Pierre CLAVELOU
Doyen – Directeur



Paris, le 16/07/2020
Le Président du Jury
Frédéric Lioté

7. REFERENCES

1. Slavina RE, Wen J, Barmada A. Tumoral calcinosis--a pathogenetic overview: a histological and ultrastructural study with a report of two new cases, one in infancy. *Int J Surg Pathol.* oct 2012;20(5):462-73.
2. Coates T, Kirkland GS, Dymock RB, Murphy BF, Brealey JK, Mathew TH, et al. Cutaneous necrosis from calcific uremic arteriolopathy. *Am J Kidney Dis.* sept 1998;32(3):384-91.
3. Janigan DT, Hirsch DJ, Klassen GA, MacDonald AS. Calcified subcutaneous arterioles with infarcts of the subcutis and skin (« calciphylaxis ») in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis.* avr 2000;35(4):588-97.
4. Mukamel M, Horev G, Mimouni M. New insight into calcinosis of juvenile dermatomyositis: a study of composition and treatment. *J Pediatr.* mai 2001;138(5):763-6.
5. Zanatta E, Desportes M, Do HH, Avouac J, Doria A, Feydy A, et al. Pseudotumoral calcinosis in systemic sclerosis: Data from systematic literature review and case series from two referral centres. *Semin Arthritis Rheum.* 9 avr 2020;
6. Valenzuela A, Song P, Chung L. Calcinosis in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol.* 2018;30(6):554-61.
7. Okada J, Nomura M, Shirataka M, Kondo H. Prevalence of soft tissue calcifications in patients with SLE and effects of alfacalcidol. *Lupus.* 1 juill 1999;8(6):456-61.
8. Tansley SL, Betteridge ZE, Shaddick G, Gunawardena H, Arnold K, Wedderburn LR, et al. Calcinosis in juvenile dermatomyositis is influenced by both anti-NXP2 autoantibody status and age at disease onset. *Rheumatology (Oxford).* 1 déc 2014;53(12):2204-8.
9. Ramnitz MS, Gourh P, Goldbach-Mansky R, Wodajo F, Ichikawa S, Econs MJ, et al. Phenotypic and Genotypic Characterization and Treatment of a Cohort With Familial Tumoral Calcinosis/Hyperostosis-Hyperphosphatemia Syndrome. *J Bone Miner Res.* oct 2016;31(10):1845-54.
10. Reiter N, El-Shabrawi L, Leinweber B, Berghold A, Aberer E. Calcinosis cutis: part I. Diagnostic pathway. *J Am Acad Dermatol.* juill 2011;65(1):1-12; quiz 13-4.
11. Bastepe M, Jüppner H. GNAS Locus and Pseudohypoparathyroidism. *HRP.* 2005;63(2):65-74.
12. Linglart et al. A. Pseudohypoparathyroidism, a spectrum of pathologies to look at in a new way. *Correspondances en Métabolismes Hormones Diabète et Nutrition-Vol. XX-n° 1-2-janvier-février 2016.*
13. Sawyer JR, Myers MA, Rosier RN, Puzas JE. Heterotopic ossification: Clinical and cellular aspects. *Calcif Tissue Int.* mai 1991;49(3):208-15.
14. Kaplan FS, Glaser DL, Hebela N, Shore EM. Heterotopic Ossification: Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons. mars 2004;12(2):116-25.
15. Ea H-K, Nguyen C, Bazin D, Bianchi A, Guicheux J, Reboul P, et al. Articular cartilage calcification in osteoarthritis: Insights into crystal-induced stress. *Arthritis & Rheumatism.* janv 2011;63(1):10-8.
16. Ho AM. Role of the Mouse ank Gene in Control of Tissue Calcification and Arthritis. *Science.* 14 juill 2000;289(5477):265-70.
17. St. Hilaire C, Ziegler SG, Markello TC, Brusco A, Groden C, Gill F, et al. NT5E Mutations and Arterial Calcifications. *N Engl J Med.* 3 févr 2011;364(5):432-42.
18. Rutsch F, Ruf N, Vaingankar S, Toliat MR, Suk A, Höhne W, et al. Mutations in ENPP1 are associated with « idiopathic » infantile arterial calcification. *Nat Genet.* août 2003;34(4):379-81.
19. Slimani S, Abdessemed A, Haddouche A, Ladjouze-Rezig A. Complete resolution of universal calcinosis in a patient with juvenile dermatomyositis using pamidronate. *Joint Bone Spine.* janv 2010;77(1):70-2.
20. Marco Puche A, Calvo Penades I, Lopez Montesinos B. Effectiveness of the treatment with intravenous pamidronate in calcinosis in juvenile dermatomyositis. *Clin Exp Rheumatol.* févr 2010;28(1):135-40.
21. Jiang X, Yi Q, Liu D, Wang S, Li L. A case of juvenile dermatomyositis with severe calcinosis

- and successful treatment with prednisone and diltiazem. *International Journal of Dermatology*. 2011;50(1):74-7.
22. Vinen CS, Patel S, Bruckner FE. Regression of calcinosis associated with adult dermatomyositis following diltiazem therapy. *Rheumatology (Oxford)*. mars 2000;39(3):333-4.
 23. Lassoued K, Saiag P, Anglade MC, Roujeau JC, Touraine RL. Failure of warfarin in treatment of calcinosis universalis. *Am J Med*. avr 1988;84(4):795-6.
 24. Cukierman T, Elinav E, Korem M, Chajek-Shaul T. Low dose warfarin treatment for calcinosis in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. oct 2004;63(10):1341-3.
 25. Miyamae T, Sano F, Ozawa R, Imagawa T, Inayama Y, Yokota S. Efficacy of thalidomide in a girl with inflammatory calcinosis, a severe complication of juvenile dermatomyositis. *Pediatric Rheumatology*. 4 févr 2010;8(1):6.
 26. Schanz S, Ulmer A, Fierlbeck G. Response of Dystrophic Calcification to Intravenous Immunoglobulin. *Arch Dermatol*. 1 mai 2008;144(5):585-7.
 27. Peñate Y, Guillermo N, Melwani P, Martel R, Hernández-Machín B, Borrego L. Calcinosis cutis associated with amyopathic dermatomyositis: response to intravenous immunoglobulin. *J Am Acad Dermatol*. juin 2009;60(6):1076-7.
 28. Riley P, McCann LJ, Maillard SM, Woo P, Murray KJ, Pilkington CA. Effectiveness of infliximab in the treatment of refractory juvenile dermatomyositis with calcinosis. *Rheumatology (Oxford)*. 1 juin 2008;47(6):877-80.
 29. Boulman N, Slobodin G, Rozenbaum M, Rosner I. Calcinosis in Rheumatic Diseases. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 1 juin 2005;34(6):805-12.
 30. Smucker JD, Heller JG, Bohlman HH, Whitesides TE. Surgical treatment of destructive calcific lesions of the cervical spine in scleroderma: case series and review of the literature. *Spine*. 1 août 2006;31(17):2002-8.
 31. Nigwekar SU, Brunelli SM, Meade D, Wang W, Hymes J, Lacson E. Sodium thiosulfate therapy for calcific uremic arteriolopathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. juill 2013;8(7):1162-70.
 32. Goossens J, Courbebaisse M, Caudron E, Bahans C, Vacquerie V, Melchior J, et al. Efficacy of intralesional sodium thiosulfate injections for disabling tumoral calcinosis: Two cases. *Semin Arthritis Rheum*. déc 2017;47(3):451-5.
 33. Freyer DR, Chen L, Krailo MD, Knight K, Villaluna D, Bliss B, et al. Effects of sodium thiosulfate versus observation on development of cisplatin-induced hearing loss in children with cancer (ACCL0431): a multicentre, randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(1):63-74.
 34. Marutani E, Yamada M, Ida T, Tokuda K, Ikeda K, Kai S, et al. Thiosulfate Mediates Cytoprotective Effects of Hydrogen Sulfide Against Neuronal Ischemia. *J Am Heart Assoc*. 6 nov 2015;4(11).
 35. Lee M, McGeer EG, McGeer PL. Sodium thiosulfate attenuates glial-mediated neuroinflammation in degenerative neurological diseases. *J Neuroinflammation*. 8 févr 2016;13:32.
 36. Baldev N, Sriram R, Prabu PC, Kurian Gino A. Effect of mitochondrial potassium channel on the renal protection mediated by sodium thiosulfate against ethylene glycol induced nephrolithiasis in rat model. *Int Braz J Urol*. déc 2015;41(6):1116-25.
 37. Kimura Y, Shibuya N, Kimura H. Sulfite protects neurons from oxidative stress. *Br J Pharmacol*. févr 2019;176(4):571-82.
 38. Cicone JS, Petronis JB, Embert CD, Spector DA. Successful treatment of calciphylaxis with intravenous sodium thiosulfate. *Am J Kidney Dis*. juin 2004;43(6):1104-8.
 39. Malbos S, Ureña-Torres P, Bardin T, Ea H-K. Sodium thiosulfate is effective in calcific uremic arteriolopathy complicating chronic hemodialysis. *Joint Bone Spine*. janv 2016;83(1):89-92.
 40. Auriemma M, Carbone A, Di Liberato L, Cupaiolo A, Caponio C, De Simone C, et al. Treatment of cutaneous calciphylaxis with sodium thiosulfate: two case reports and a review of the literature. *Am J Clin Dermatol*. 1 oct 2011;12(5):339-46.
 41. Baldwin C, Farah M, Leung M, Taylor P, Werb R, Kiai M, et al. Multi-intervention Management of Calciphylaxis: A Report of 7 Cases. *American Journal of Kidney Diseases*. 1 déc 2011;58(6):988-91.

42. Mageau A, Guignon V, Ratzimbasafy V, Bardin T, Richette P, Urena P, et al. Intravenous sodium thiosulfate for treating tumoral calcinosis associated with systemic disorders: Report of four cases. *Joint Bone Spine*. mai 2017;84(3):341-4.
43. Peng T, Zhuo L, Wang Y, Jun M, Li G, Wang L, et al. Systematic review of sodium thiosulfate in treating calciphylaxis in chronic kidney disease patients. *Nephrology (Carlton)*. juill 2018;23(7):669-75.
44. Jost J, Bahans C, Courbebaisse M, Tran T-A, Linglart A, Benistan K, et al. Topical Sodium Thiosulfate: A Treatment for Calcifications in Hyperphosphatemic Familial Tumoral Calcinosis? *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(7):2810-5.
45. Farese S, Stauffer E, Kalicki R, Hildebrandt T, Frey BM, Frey FJ, et al. Sodium thiosulfate pharmacokinetics in hemodialysis patients and healthy volunteers. *Clin J Am Soc Nephrol*. juin 2011;6(6):1447-55.
46. Miceli S, Milio G, La Placa S, Di Raimondo D, Tuttolomondo A, Li Vecchi M, et al. Sodium thiosulfate not always resolves calciphylaxis: an ambiguous response. *Ren Fail*. 2011;33(1):84-7.
47. Adirekkiat S, Sumethkul V, Ingsathit A, Domrongkitchaiporn S, Phakdeekitcharoen B, Kantachavesiri S, et al. Sodium thiosulfate delays the progression of coronary artery calcification in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. juin 2010;25(6):1923-9.
48. Pasch A, Schaffner T, Huynh-Do U, Frey BM, Frey FJ, Farese S. Sodium thiosulfate prevents vascular calcifications in uremic rats. *Kidney International*. 1 déc 2008;74(11):1444-53.
49. Chen NX, O'Neill K, Akl NK, Moe SM. Adipocyte induced arterial calcification is prevented with sodium thiosulfate. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 20 juin 2014;449(1):151-6.
50. Li Q, Jiang Q, Uitto J. Ectopic mineralization disorders of the extracellular matrix of connective tissue: Molecular genetics and pathomechanisms of aberrant calcification. *Matrix Biology*. 1 janv 2014;33:23-8.
51. Ahmed S, O'Neill KD, Hood AF, Evan AP, Moe SM. Calciphylaxis is associated with hyperphosphatemia and increased osteopontin expression by vascular smooth muscle cells. *Am J Kidney Dis*. juin 2001;37(6):1267-76.
52. Nasi S, Ea H-K, Lioté F, So A, Busso N. Sodium Thiosulfate Prevents Chondrocyte Mineralization and Reduces the Severity of Murine Osteoarthritis. *PLoS ONE*. 2016;11(7):e0158196.
53. Zhong H, Liu F, Dai X, Zhou L, Fu P. Sodium thiosulfate protects human aortic smooth muscle cells from osteoblastic transdifferentiation via high-level phosphate. *Kaohsiung J Med Sci*. nov 2013;29(11):587-93.
54. Brucculeri M, Cheigh J, Bauer G, Serur D. Long-term intravenous sodium thiosulfate in the treatment of a patient with calciphylaxis. *Semin Dial*. oct 2005;18(5):431-4.
55. Krieger NS, Frick KK, Bushinsky DA. Mechanism of acid-induced bone resorption. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. juill 2004;13(4):423-36.
56. López I, Aguilera-Tejero E, Estepa JC, Rodríguez M, Felsenfeld AJ. Role of acidosis-induced increases in calcium on PTH secretion in acute metabolic and respiratory acidosis in the dog. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. mai 2004;286(5):E780-785.
57. Larsen MJ, Jensen SJ. The hydroxyapatite solubility product of human dental enamel as a function of pH in the range 4.6-7.6 at 20 degrees C. *Arch Oral Biol*. 1989;34(12):957-61.
58. Mendoza FJ, Lopez I, Montes de Oca A, Perez J, Rodriguez M, Aguilera-Tejero E. Metabolic acidosis inhibits soft tissue calcification in uremic rats. *Kidney International*. 2 févr 2008;73(4):407-14.
59. O'Neil B, Southwick AW. Three cases of penile calciphylaxis: diagnosis, treatment strategies, and the role of sodium thiosulfate. *Urology*. juill 2012;80(1):5-8.
60. Bijarnia RK, Bachtler M, Chandak PG, van Goor H, Pasch A. Sodium thiosulfate ameliorates oxidative stress and preserves renal function in hyperoxaluric rats. *PLoS ONE*. 2015;10(4):e0124881.
61. Castelblanco M, Lugin J, Ehrchiou D, Nasi S, Ishii I, So A, et al. Hydrogen sulfide inhibits NLRP3 inflammasome activation and reduces cytokine production both in vitro and in a mouse model of inflammation. *J Biol Chem*. 16 2018;293(7):2546-57.
62. Moe SM, O'Neill KD, Duan D, Ahmed S, Chen NX, Leapman SB, et al. Medial artery

calcification in ESRD patients is associated with deposition of bone matrix proteins. *Kidney International*. 1 févr 2002;61(2):638-47.

63. Iyemere VP, Proudfoot D, Weissberg PL, Shanahan CM. Vascular smooth muscle cell phenotypic plasticity and the regulation of vascular calcification. *J Intern Med*. sept 2006;260(3):192-210.

64. Bas A, Lopez I, Perez J, Rodriguez M, Aguilera-Tejero E. Reversibility of calcitriol-induced medial artery calcification in rats with intact renal function. *J Bone Miner Res*. mars 2006;21(3):484-90.

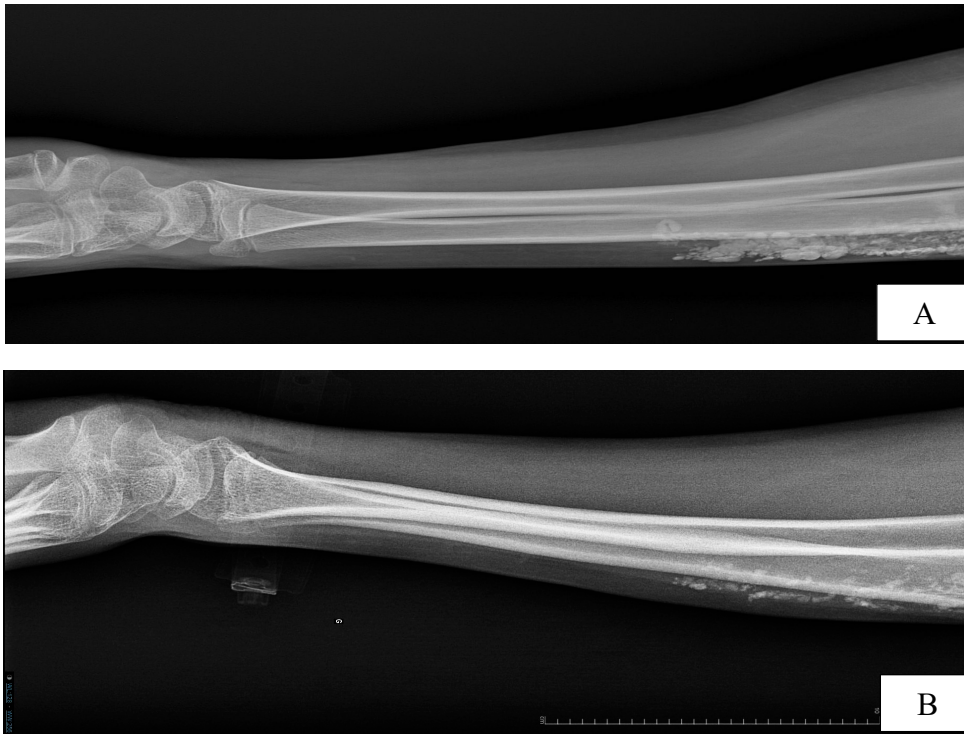
65. Ross EA. What is the role of using sodium thiosulfate or bisphosphonates in the treatment for calciphylaxis? *Semin Dial*. août 2011;24(4):434-6.

66. Hayden MR, Tyagi SC, Kolb L, Sowers JR, Khanna R. Vascular ossification – calcification in metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, chronic kidney disease, and calciphylaxis – calcific uremic arteriolopathy: the emerging role of sodium thiosulfate. *Cardiovascular Diabetology*. 18 mars 2005;4(1):4.

8. ANNEXES

Annexe 1 :

Evolution radiologique de calcification de l'avant-bras gauche chez un patient atteint d'une dermatomyosite avant (A) et après (B) 6 mois d'application de TSS topique.



Annexe 2 :

Calcifications sous-cutané olécraniennes et de la face postérieure de l'avant-bras chez un patient de 16ans atteint de dermatomyosite avant l'application du thiosulfate topique (A) et à 6 mois d'évolution (B).

Diminution en volume de la calcification objectivée en radiographie et amélioration de l'état cutané.



(Conseil national de l'ordre des médecins)

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) 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.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) 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 déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

Nom, Prénom

Signature

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette FACULTE et de mes chers CONDISCIPLES, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

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

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

Nom, Prénom

Signature

RESUME

**TITRE : Traitement des calcifications/ossifications ectopiques par thiosulfate de sodium.
Etude CATSS-O**

INTRODUCTION : Les calcifications et ossifications ectopiques se forment dans les tissus non-minéralisés, le plus souvent dans les tissus cutanés, sous-cutanés, musculaires ou péri-articulaires. Elles se compliquent de poussées inflammatoires locales et systémiques à l'origine d'handicap sévère. Parmi les traitements médicaux proposés, le thiosulfate de sodium (TSS) administré par voie systémique donne des résultats prometteurs mais est d'utilisation difficile.

OBJECTIF : évaluer l'efficacité et la tolérance du TSS topique dans les calcifications ou ossifications ectopiques.

METHODES : Etude multicentrique rétrospective, non randomisée, en ouvert et regroupant 4 services (rhumatologie adulte, 2 services de pédiatrie et médecine interne). Les participants ont donné leur consentement signé. Etaient inclus les patients ayant une calcification ou ossification traitées pendant au moins 6 mois par du TSS 25% préparé magistralement par la pharmacie de l'hôpital de Limoges.

RESULTATS : Sur 126 patients qui ont reçu du TSS 25%, 35 avaient des données cliniques et radiographiques complètes permettant une analyse. Il y avait 18 enfants (âge moyen 8,9 ans) et 17 adultes (âge moyen 52,4 ans). Les calcifications ou ossifications étaient dues à une dermatomyosite (8 enfants, 6 adultes), à une sclérodémie (0 enfants, 6 adultes) ou à une pseudo-hypoparathyroïdie 1A (7 enfants, 0 adultes). Elles étaient uniques (37,1%) ou multiples (62,9%). Les localisations des zones traitées concernaient les membres inférieurs (31,4%), supérieurs (25,7%), les deux membres (28,6%) ou les extrémités (11,4%). Le TSS en topique a été cliniquement efficace chez 31,4% des patients permettant aussi une diminution radiographique de la calcification traitée. Trois patients ont eu une disparition complète de leur calcification. La réponse thérapeutique était plus fréquemment observée chez les enfants (44,0% vs 17,6%, $p=0,056$). Il n'y avait pas de différence entre les répondeurs et les non-répondeurs en termes de sexe, d'âge, de maladie causale, de traitements associés et de localisation des calcifications. Le TSS topique a été bien toléré.

CONCLUSION : Le TSS local semble efficace, en particulier dans les calcifications ou ossifications pédiatriques. Des études randomisées et expérimentales sont nécessaires pour identifier ses mécanismes d'action.

Mots clés: calcinose ectopique, ossification ectopique, thiosulfate de sodium, traitement topique, évaluation radiographique.