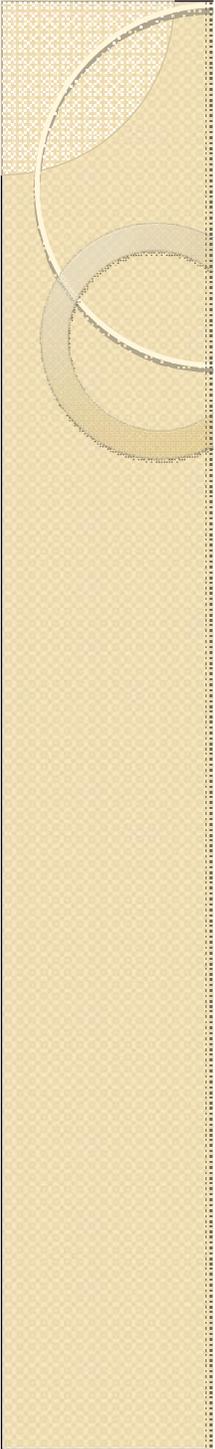




# Calciphylaxie ou artériolopathie urémique calcifiante

Encore beaucoup de questions

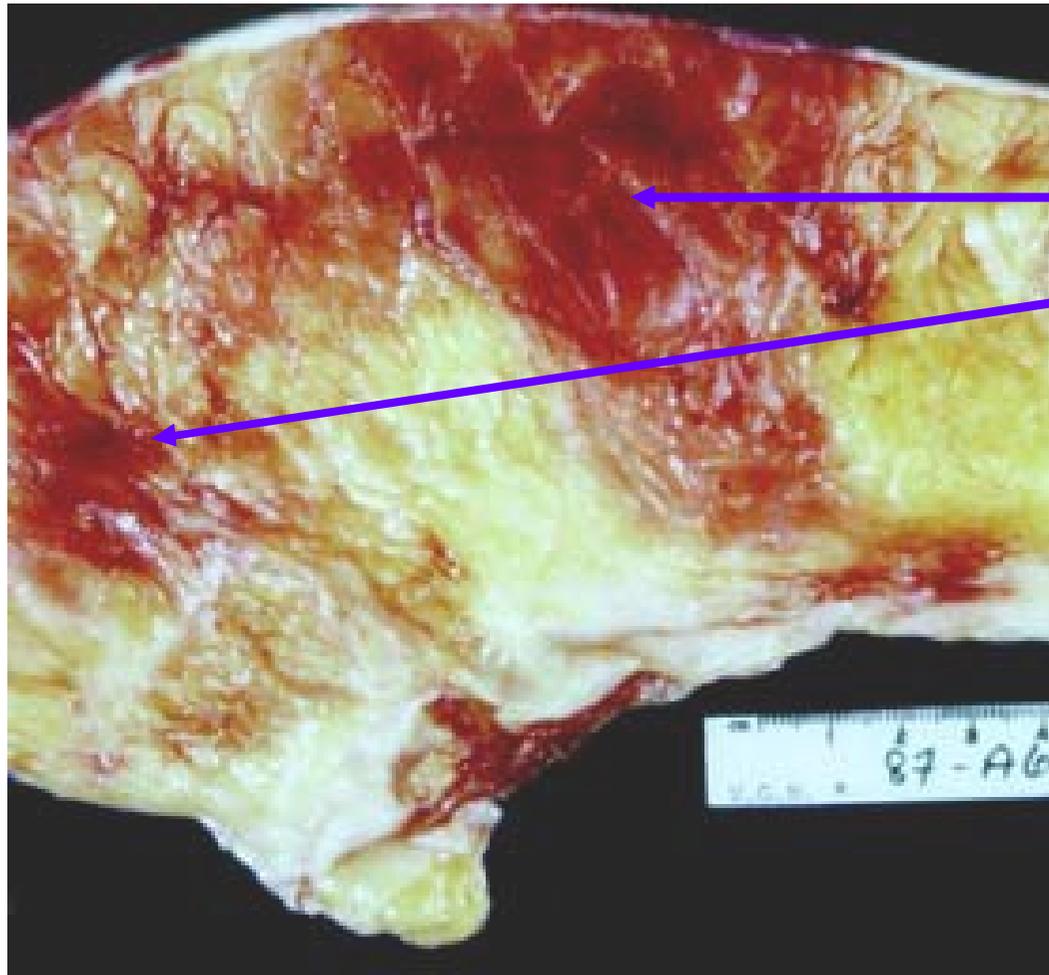
Guillaume JEAN  
NEPHROCARE Tassin-Charcot  
Ste Foy-les -Lyon



# Introduction

- La calciphylaxie (CPX):
  - Une pathologie obstructive des **petits vaisseaux** de **la graisse et de la peau** induisant des zones de **nécroses très douloureuses**
  - pouvant conduire au **décès** dans près de la **moitié des cas** par ses complications **infectieuses et ischémiques** et par la **fragilité du terrain** des patients atteints.
  - a été décrite en **1968** par *Andersson* dans un contexte d'**hyperparathyroïdie** secondaire autonomisée avec **hypercalcémie**
  - elle est plus fréquemment observée chez les patients en **IRC** avec une fréquence variant de **0,5 à 4%** selon les études

# Macroscopie



Infarctus sous  
cutané et  
graisseux



03-06-03  
Tableau fébrile  
Lésions bilatérales hyperalgiques

15j + tard

Homme 66 ans, repris en dialyse  
après échec de greffe  
PTX totale 5 ans auparavant  
Hypocalcémie: 3 sachets calcidia/j  
+ 0,5 µg alfacalcidol/j  
Pneumopathie pneumocoque  
6 jours de réanimation

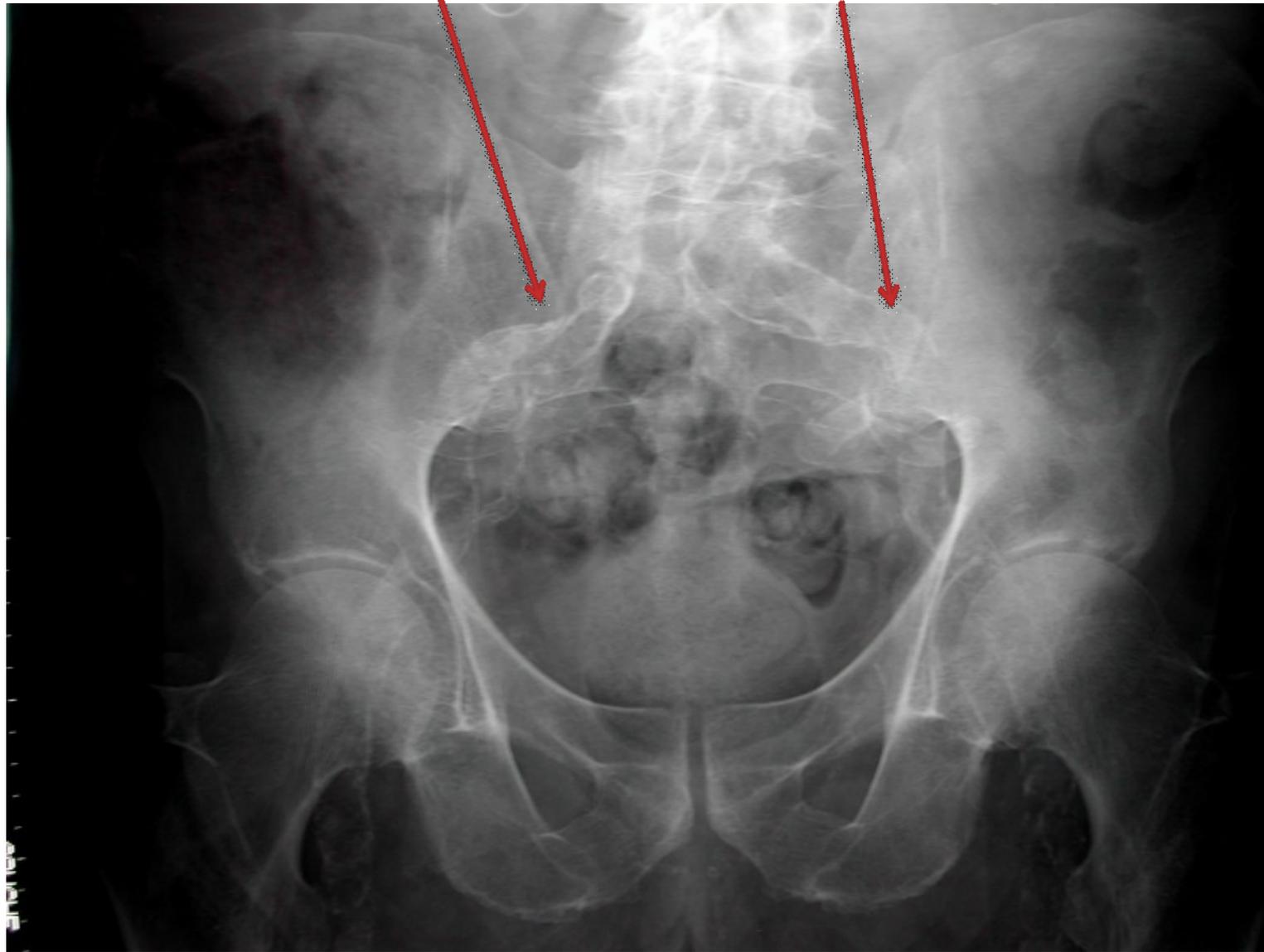




# Évolution

- Biopsie cutanée en zone saine peu informative
- Très probable calciphylaxie déclenchée par:
  - le traitement rapide de l'hypocalcémie (Caco3, vit D, bain 1.6 mmol de calcium),
  - la déshydratation (-12 kg en 12j),
  - l'infection,
  - des vessies de glaces (hyperthermie)
- Rôle favorisant du Ca x P élevé chronique (HPTS négligée)
- Amélioration:
  - par l'arrêt du TT vitaminocalcique,
  - le calcium du dialysat à 1,25 mmol/l en dialyse quotidienne, les soins locaux,
  - l'ATB

# Calcifications vasculaires



Après 2 mois



Cas n°	1	2	3	4	5	6	7	8
Age (ans)	78	67	65	72	49	59	55	72
Sexe	M	F	M	M	M	F	F	M
Ancienneté (mois)	9	112	102	6	65	18	10	65
Diabète	oui	oui	non	oui	non	oui	non	oui
Artérite	oui	oui	non	oui	oui	oui	non	oui
Obésité	non	oui	non	non	oui	oui	non	oui
AVK	oui	oui	non	oui	oui	oui	oui	oui
Vit D active	oui	non	non	non	oui	oui	non	oui
Ca dialysat > 1,5	non	non	oui	non	non	non	non	non
Chélateurs calciques	non	non	oui	non	non	oui	non	non
Hyperphosphatémie	non	non	oui	non	oui	oui	oui	non
Hypercalcémie	non	oui	non	oui	non	non	non	non
Hyperparathyroïdie	oui	oui	PTX	non	PTX	oui	oui	oui
Année CP	2000	2001	2002	2002	2005	2008	2010	2011
Localisation CP	mollets	abdomen	cuisses	jambes	omoplates	abdomen	mollet	mollet
Bilatérale	oui	oui	oui	oui	oui	oui	non	non
TT de la CP								
PTX	oui	non	non	non	non	non	non	non
Cinacalcet	non	oui	non	non	non	oui	oui	oui (at)
Dialyse quotidienne	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	non
O <sub>2</sub> hyperbare	oui	oui	non	oui	non	oui	non	non
Biphosphonates	non	oui	non	oui	non	non	TSN	TSN
Evolution CPX	guérison	guérison	guérison	décès	guérison	guérison	guéris	guéris
Survie à 12 mois	non	non	non	non	oui	non	oui	oui



# Diagnostic

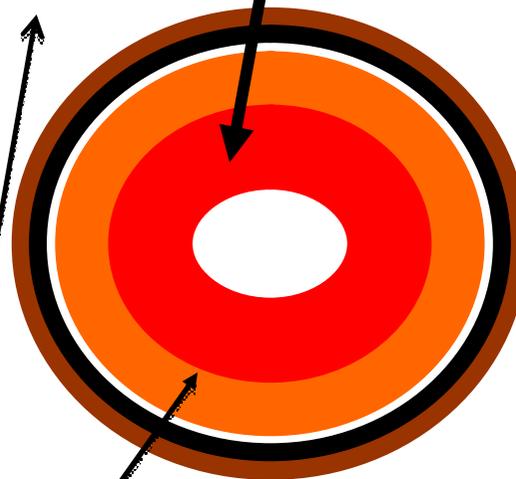
- Facteurs de risque :
  - Terrain vasculaire (artérite)
  - Obésité
  - Diabète
  - Sexe féminin (pas dans notre série)
  - Anti-vitamine K++ (MGP)
  - Troubles du métabolisme minéral et osseux :
    - Épisodes d'hypercalcémie
    - Hyperphosphatémie
    - Hyperparathyroïdie ( $\pm$  PTX)
  - Ancienneté en dialyse (Variable)

**Phase I chronique et silencieuse = calcification des artérioles et des petites artères de la peau, du tissu sous cutané et de la graisse.**

**Facteurs de risques**

**Obésité  
Diabète  
Sexe féminin  
Artérite  
Anti vitamine-K**

Épaississement de l'intima de l'artériole (perte du tissu connectif)



**IRC**

**Désordre du métabolisme minéral et ses traitements**

**Calcification media**

**2 - 4 ans**



# Calciphylaxie et calcifications pulmonaires après AVK

Juan C. Cadavid, *Chest* 2011;139:1503-1506

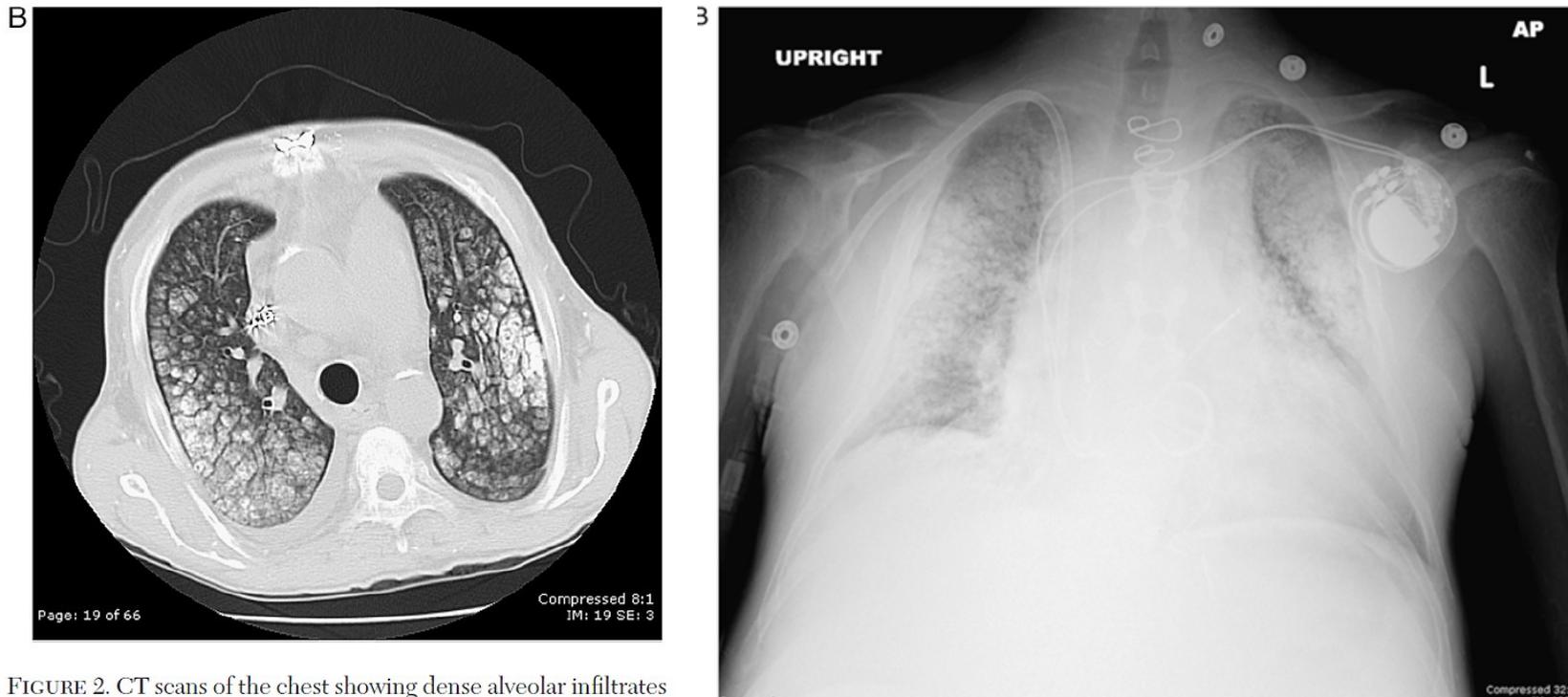
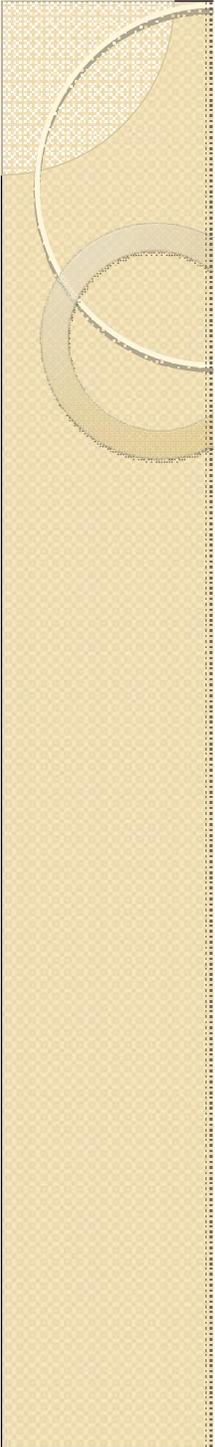


FIGURE 2. CT scans of the chest showing dense alveolar infiltrates predominantly in the upper lobes and compatible with metastatic

37 ans, HD depuis 3 ans, remplacement valvulaire mécanique (AO et mitrale pour endocardite), HPT, Coumadine  
Amélioration partielle sous Thiosulfate de Na et cinacalcet



## Diagnostic différentiel ou formes particulières?

- 38% de déficit protéine C
- 43% déficit protéine S
- Quelques cas de syndrome des antiphospholipides et de cryoglobulinémie
- Patients sous AVK?
- Petite série très peu exhaustive

*Harris, R. J. and T. G. Cropley (2011). "Possible role of hypercoagulability in calciphylaxis: review of the literature." J Am Acad Dermatol 64(2): 405-412.*

# Rôle de la surcharge en fer?

**Table 4.** Details of iron deposition within diagnostic CUA skin biopsies

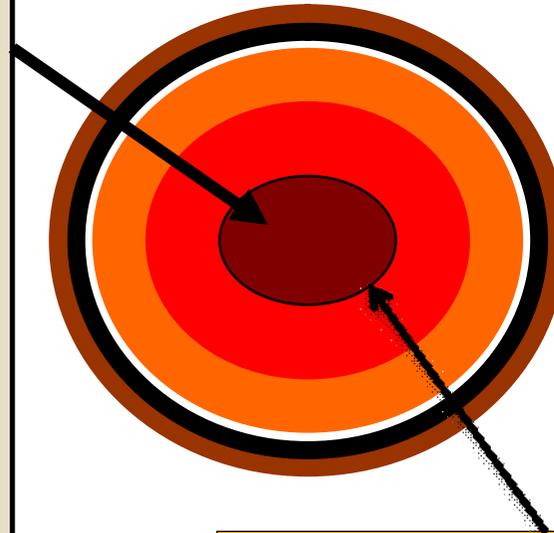
Details of histologic iron deposition	Distribution in cohort
Iron deposition visualized within CUA biopsy, <i>n</i> (%)	12 (100)
Iron deposition within affected vessel wall, <i>n</i> (%)	11 (92)
Iron deposition around vessel wall only, <i>n</i> (%)	1 (8)
Iron deposition in areas free of CUA, <i>n</i> (%)	0 (0)

Farah M et al. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011;26:191-195

Oodkin, D. A., M. Larkina, et al. (2011). "Iron and calciphylaxis." *Nephrol Dial Transplant* 26(9): 3063.: réponse à partir du DOPPS, tendance non significative à avoir reçu plus de fer iv CPX 56/2000 en 6 ans (1,6% /an)

## Phase II = Obstruction vasculaire aiguë

Circonstances déclenchantes (1) :  
Choc, hypotension  
Vasoconstriction  
Hypercalcémie  
Insuffisance cardiaque  
Déshydratation  
Hyperviscosité  
Infection  
AVK forte dose



Circonstances déclenchantes (2):  
Traumatisme  
Compression  
Froid  
Injection sous-cutanée  
Ultra violets

# Diagnostic 2



Fig. 1. Early appearance of the violaceous livedo-calciphylaxis (case 1).

## — Symptomatologie

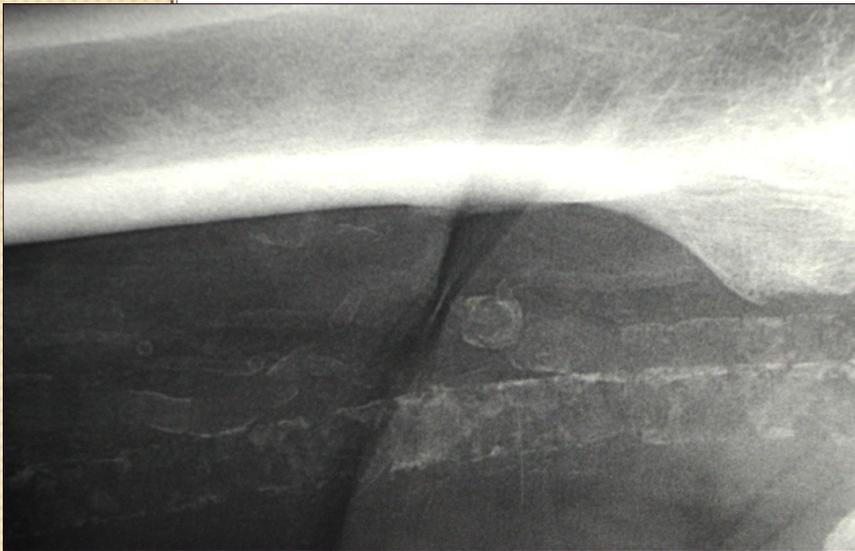
- Nodosités graisseuses douloureuses
- Livedo infiltré et douloureux
- Ulcérations à tendance nécrotique
- Caractère bilatéral (inconstant)



# Diagnostic 3

## – Paraclinique

- Calcifications radiologiques surtout des vaisseaux sous-cutanés (non spécifique)
- Biopsie cutanéograsseuse (plus spécifique)



1062

K. McA

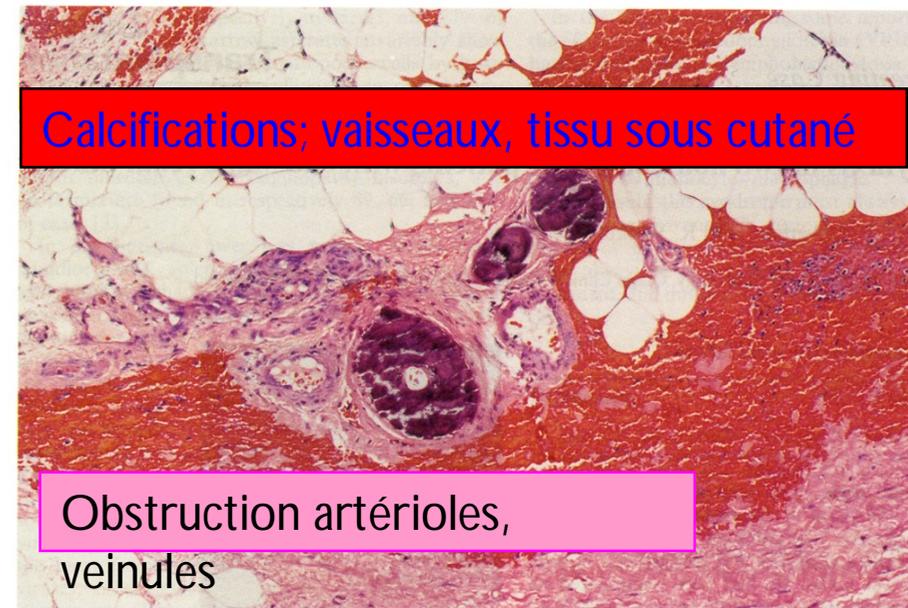
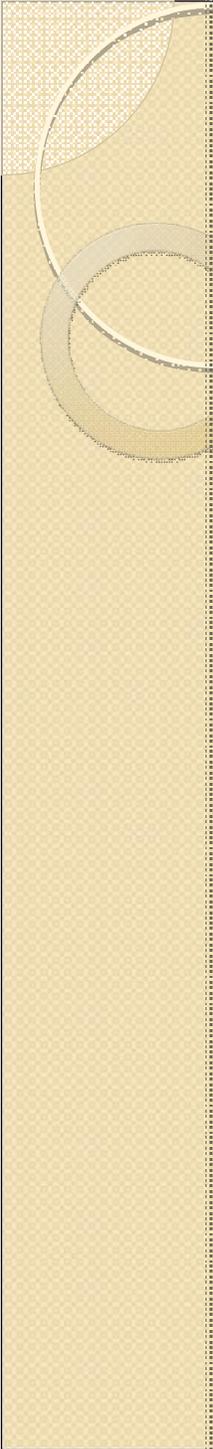


Fig. 2. H&E section of the skin biopsy (magnification  $\times 500$ ) demonstrating extensive calcification within the arterial walls.



# Thérapeutique 1

- Favoriser l'oxygénation tissulaire
  - Oxygénothérapie hyperbare

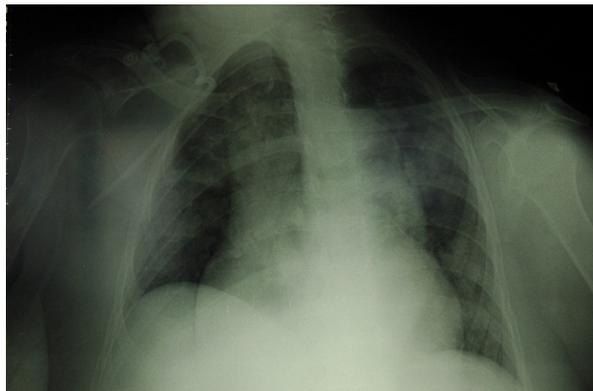
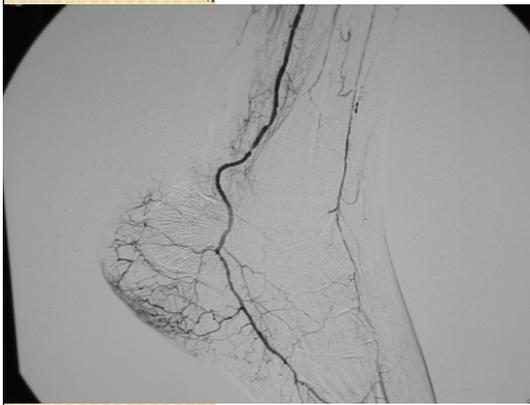
# O<sub>2</sub> hyperbare

- Séances quotidiennes (> 60 min)
- Plusieurs semaines en fonction de l'évolution
- Efficacité ++
- Nécessité de transports, pas accessible partout
- Intrication avec la dialyse quotidienne
- Contre indication: claustrophobie, pathologie ORL



# Thérapeutique 1

- Favoriser l'oxygénation tissulaire
  - Oxygénothérapie hyperbare
  - Stabilité hémodynamique des séances : dialyse quotidienne
  - Traiter les lésions artérielles en amont
  - Améliorer le débit cardiaque



# Thérapeutique 2

## – Traitement de la douleur

- Morphine souvent nécessaire (dispositif transcutané)
- Anesthésie locale des ulcérations (surtout lors de soins)
- Pansement sous Kalinox®
- Thiosulfate de Na (25g iv après la séance)



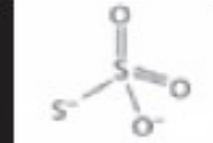
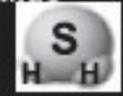
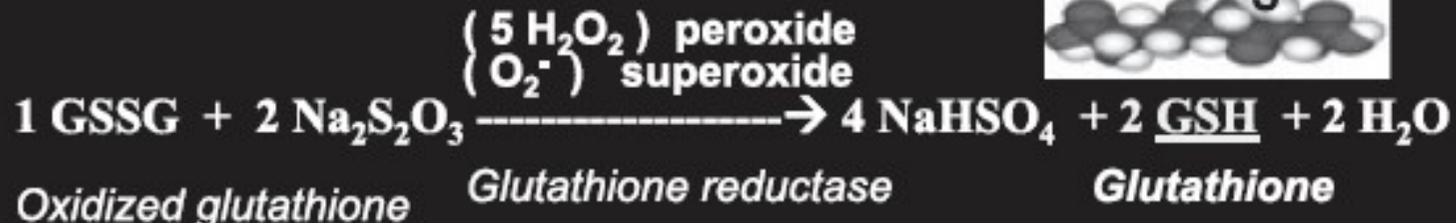
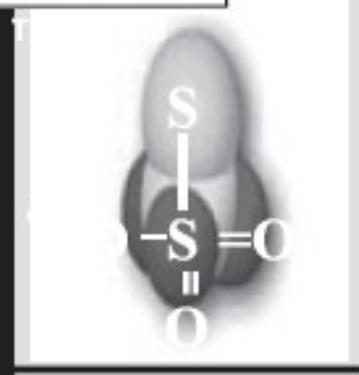
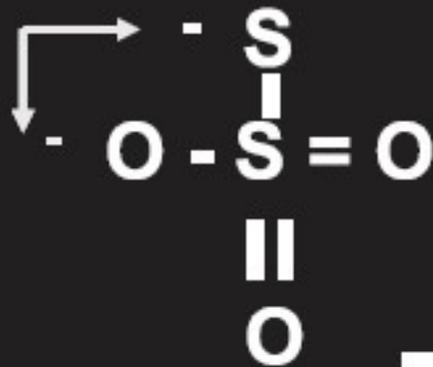
# Sodium Thiosulfate $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$

Antioxidant, Vasodilator, and Chelator of Calcium

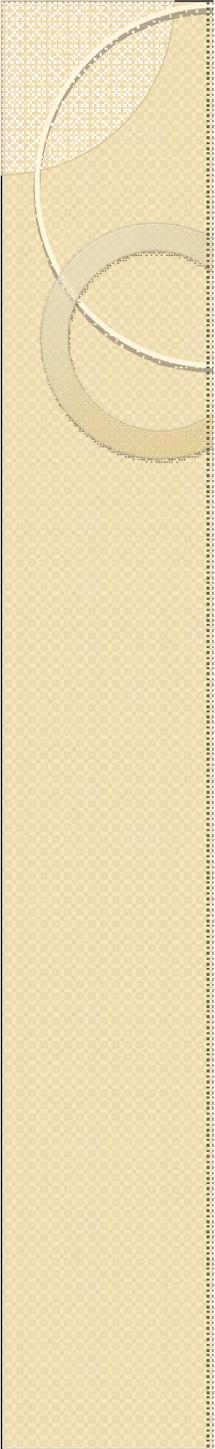
Antioxidant

2 electrons to donate

$2 \text{Na}^+$



$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  may recouple eNOS enzyme, generate GSH and  $\text{H}_2\text{S}$  and over time may chelate calcium



# Efficacité du Thiosulfate de Na

- 14 cas de CPX
- Tous ont reçu du TSN
- Amélioration de la douleur dans 71%
- Amélioration des lésions dans 70%
- 50% de mortalité
- Mauvais pronostic en cas de lésions étendues

Noureddine, L., M. Landis, et al. (2011). "Efficacy of sodium thiosulfate for the treatment for calciphylaxis." *Clin Nephrol* 75(6): 485-490.

# Effets secondaires du thiosulfate de Na

## Box 3 | Adverse effects of STS

### Frequently reported

- Nausea and vomiting
- Headache
- Decreased serum bicarbonate level
- Increased serum anion gap
- Increased serum sodium levels

### Single reports

- Rhinorrhea
- Sinus congestion
- Neurological effects (bad taste, periorbital tingling, decreased hearing)
- Hypocalcemia with increased QT interval
- Hunger
- Weakness

Abbreviation: STS, sodium thiosulphate.

[schlieper, G. et al. Nat. Rev. Nephrol. 5, 539–543 \(2009\):](#)

# Pharmacocinétique du Thiosulfate de sodium

3 X 25 g ou 6 x 12,5 g

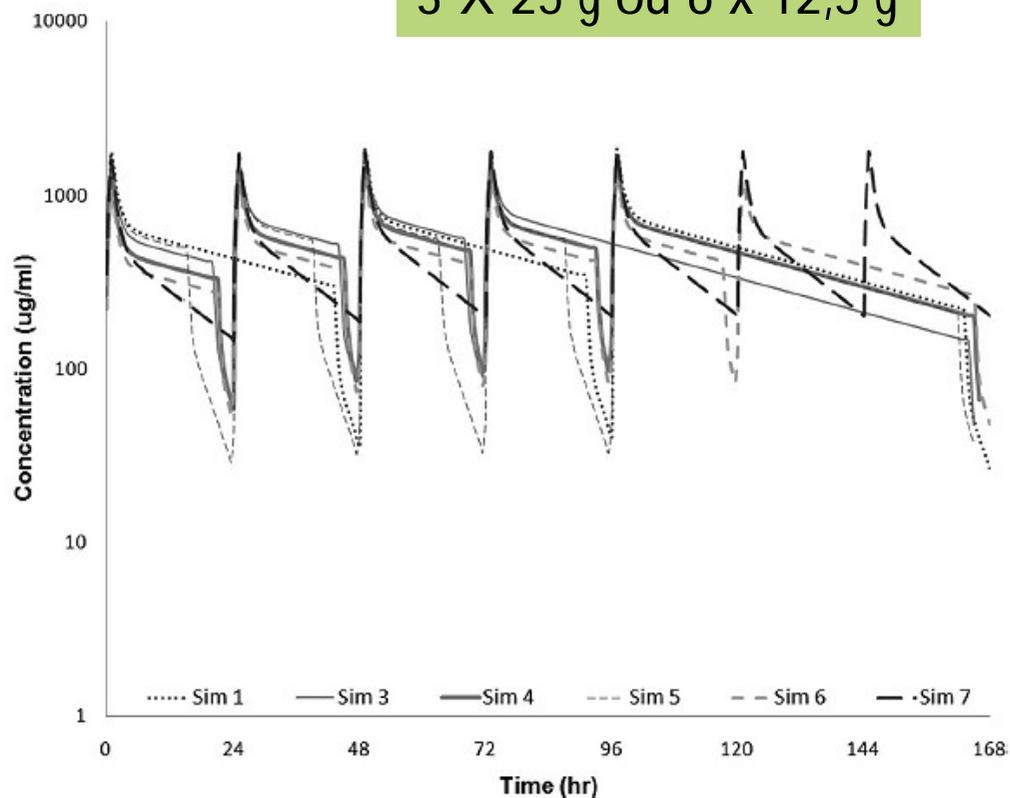
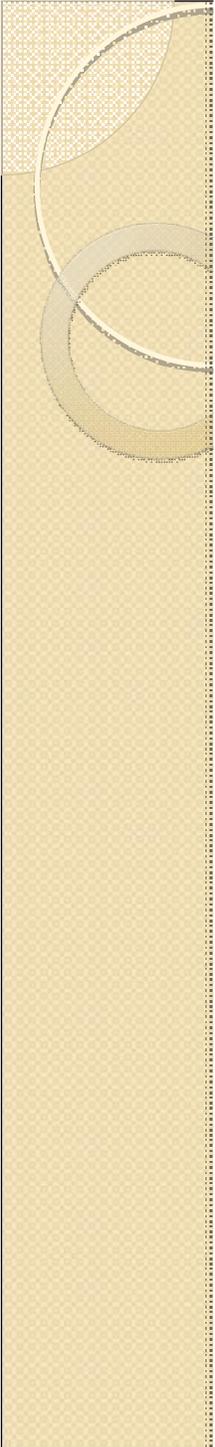


Figure 1. | Sodium thiosulfate mean blood concentration time profiles for simulated dialysis regimens. (Simulation numbers correspond to the dialysis regimens described in Table 2.)



# Thérapeutique 3

- Ralentir les phénomènes de calcifications
  - Arrêt des sels de calcium
  - Arrêt des dérivés de la vitamine D
  - Calcium du dialysat  $\leq 1,5$  mmol/l
  - Arrêt des AVK  $\pm$  injection de vitamine K
  - Calcimimétiques ou PTX en cas d'hyperparathyroïdie
  - Biphosphonates: hypercalcémie d'autres causes de résorption osseuses
  - Thiosulfate de Na (dans tous les cas?)

# Thérapeutique 4

## – Traitements des ulcérations

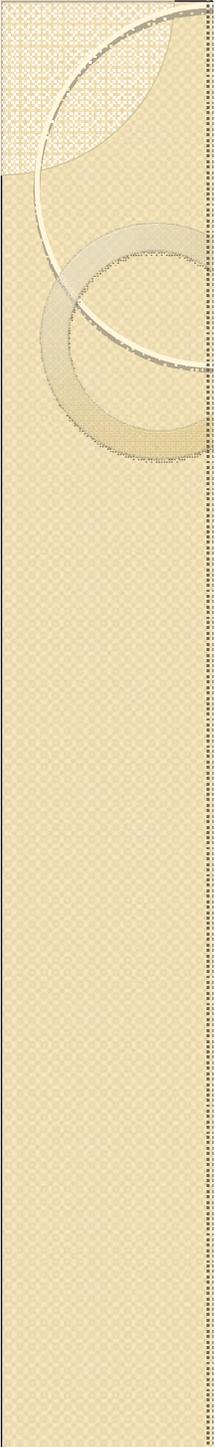
- Détersion
- Cicatrisation dirigée
- Antibiothérapie large spectre selon l'évolution



# Thérapeutique 5

- Favoriser la cicatrisation
  - Nutrition optimisée entérale ou parentérale
  - Prévention des escarres, kinésithérapie

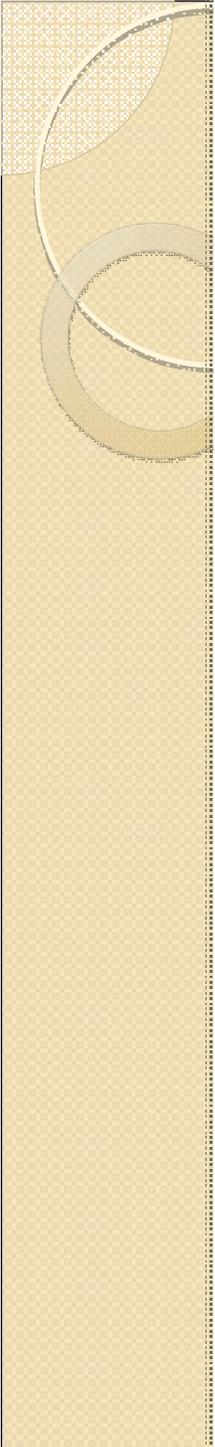




## Multi-intervention Management of Calciophylaxis: A Report of 7 Cases

C Baldwin et al. AJKD 2011

- 7 HD CPX avec biopsie
- Arrêt du calcium, des AVK et du calcitriol
- Dialyse quotidienne
- Thiosulfate 3 x 25 g pendant 3 semaines
- Antibiotiques
- O<sub>2</sub> hyperbare
- 6/7 ont guéris



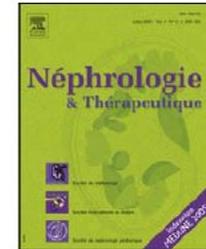
# Conclusion

- La CPX est une complication rare (0,5-1 % des patients) mais potentiellement grave
- Il faut identifier les patients à risque (obèses, diabète, AVK) pour optimiser les troubles du métabolisme minéral et osseux.
- Peser les indications d'AVK
- La reconnaissance précoce de la CPX, basée sur le plus souvent sur la clinique, doit permettre de mettre en route rapidement une stratégie thérapeutique complète qui vise à interrompre le processus ischémique et favoriser la cicatrisation pour diminuer la mortalité liée le plus souvent aux surinfections et à la dénutrition.



Disponible en ligne sur  
 ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
  
www.em-consulte.com



Mise au point

## La calciphylaxie chez le patient dialysé : la reconnaître pour la traiter aussitôt que possible

*Calciphylaxis in dialysis patients: To recognize and treat it as soon as possible*

Guillaume Jean \*, Jean-Claude Terrat, Thierry Vanel, Jean-Marc Hurot, Christie Lorriaux, Brice Mayor, Charles Chazot

Centre de rein artificiel, 42, avenue du 8-mai-1945, 69160 Tassin La Demi-Lune, France

\* USA : <http://www2.kumc.edu/calciphylaxisregistry>  
Royaume Uni: <http://www.calciphylaxis.org.uk/>  
Allemagne : <http://www.calciphylaxie-register.ukaachen.de/>;  
<http://www.calciphylaxie-register.klinikum-coburg.de/>  
<http://www.calciphylaxie.de/>