

LE DOSSIER

Peau et maladies thrombosantes

Calciphylaxie cutanée : une urgence diagnostique et thérapeutique

RÉSUMÉ : La calciphylaxie ou artériolopathie urémique et calcifiante est une pathologie rare, touchant principalement les patients dialysés ou insuffisants rénaux et mettant en jeu le pronostic vital. La clinique est caractérisée par la survenue rapide de plaques cutanées infiltrées, inflammatoires, violacées et livédoïdes, aboutissant à des ulcérations creusantes et nécrotiques, entourées d'un livedo purpurique, siégeant sur le tronc, dans les zones adipeuses, ou les membres.

L'histologie cutanée retrouve des calcifications de la média des artéριοles dermiques profondes et hypodermiques, une hyperplasie intimale et une panniculite nécrotique. Des images de thrombose et des calcifications extravasculaires sont également rapportées. Le traitement associe plusieurs stratégies simultanées visant à diminuer le produit phosphocalcique, dissocier et éliminer les dépôts calciques, déterger les nécroses et éviter les complications septiques potentiellement fatales.



→ P. SENET

Service de Dermatologie-Allergologie,
UF de Dermatologie Vasculaire
Hôpital Tenon, PARIS.

La calciphylaxie, également nommée artériolopathie calcifiante et urémique (*calcific uraemic arteriopathy*) dans la littérature, est une microangiopathie thrombosante cutanée, responsable de nécroses cutanées. Elle a été décrite initialement par Hans Selye chez l'animal où, sous l'action combinée d'un "agent sensibilisant" (insuffisance rénale, ingestion de vitamine D, sels de calcium, sels de phosphore, ou parathormone bovine) et d'un "facteur précipitant" (absorption de sels métalliques, glucocorticoïde ou traumatismes physiques), des dépôts tissulaires de calcium sont observés. Chez l'homme, elle survient particulièrement chez les sujets insuffisants rénaux dialysés, atteignant 1 à 4 % d'entre eux.

En l'absence de traitement, le pronostic est rapidement défavorable en raison, d'une part, d'une extension très rapide des zones nécrotiques cutanées

et, d'autre part, du risque de complications septiques et d'atteintes calcifiantes viscérales.

Épidémiologie, terrain

>>> La calciphylaxie a été décrite à tout âge avec un âge moyen entre 50 et 60 ans. Beaucoup de caractéristiques épidémiologiques sont associées à la calciphylaxie. Il est actuellement difficile de savoir si ces facteurs associés sont des facteurs étiologiques ou des facteurs de risque et, dans ce dernier cas, s'il s'agit de facteurs indépendants ou non [1, 2].

>>> La calciphylaxie atteint de façon très prédominante des patients au stade d'insuffisance rénale terminale et particulièrement les patients hémodialysés, ou en dialyse péritonéale, avec le plus souvent, mais non obligatoirement, des anomalies

LE DOSSIER

Peau et maladies thrombosantes

phosphocalciques, comme une augmentation du produit phosphocalcique ($Ca \times P$) et une hyperparathyroïdie secondaire. L'hyperparathyroïdie peut être modérée puisqu'environ 50 % des cas rapportés ont une PTH plasmatique < 150 pg/mL [1]. À l'opposé, des patients dialysés avec des niveaux de PTH sérique très élevés ne vont pas développer de calciphylaxie.

>>> Par ailleurs, les calcifications vasculaires, dont l'athérosclérose et l'artérioloscélrose, sont très fréquentes chez les patients insuffisants rénaux sévères et/ou dialysés – mais seule une minorité d'entre eux vont développer une calciphylaxie – laissant penser qu'il existe d'autres facteurs favorisants ou déclenchants, et que la **calciphylaxie est une pathologie multifactorielle**.

>>> Dans une étude cas-témoins récente, au Japon, où des patients dialysés atteints de calciphylaxie étaient comparés à des patients témoins dialysés sans calciphylaxie, seules la présence de warfarine dans le traitement et l'hypoalbuminémie étaient significativement associées à une calciphylaxie dans l'analyse multivariée [3]. La durée de la dialyse, le taux de phosphatases alcalines et la supplémentation en vitamine D étaient identiques dans les deux groupes. Le taux de PTH était plus élevé dans le groupe calciphylaxie (310 ± 358 pg/mL) que dans le groupe contrôle (246 ± 166 pg/mL) sans que cela soit significatif. Le produit phosphocalcique n'était pas étudié.

>>> Dans une autre étude rétrospective cas-témoins, incluant des patients dialysés ou non, l'obésité, l'utilisation de corticoïdes systémiques, un produit phosphocalcique supérieur à $70 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$ et la présence d'une pathologie hépatique étaient des facteurs indépendants de risque de calciphylaxie [4].

>>> Les autres facteurs classiquement associés rapportés dans les séries de cas sont :
– le sexe féminin (légère prédominance féminine),

– l'élévation des phosphatases alcalines,
– les traumatismes locaux,
– et la prise d'antivitamine K.

En dehors du contexte néphrologique et des désordres phosphocalciques qui lui sont associés, la calciphylaxie est exceptionnelle. Des formes "non urémiques" ont été décrites de façon beaucoup plus éparse dans la littérature, en association avec différentes pathologies comme un cancer du sein métastatique, une maladie inflammatoire du tube digestif, une hyperparathyroïdie primaire, un lymphome de Hodgkin, etc. Cependant, tous les diagnostics différentiels n'ont pas été systématiquement éliminés dans les observations décrites. **Le problème reste la définition de la maladie**, reposant dans la littérature principalement sur l'histologie et le contexte clinique, bien que la spécificité des lésions histologiques soit discutable (voir infra).

Enfin, des **déficits en protéine C ou S** ont été rapportés avec une prévalence élevée dans plusieurs cohortes, atteignant respectivement 38 et 43 % des malades, sans que cela ait été systématiquement recherché dans les deux études cas-témoins récentes et dans une population contrôle de patients dialysés. Leur responsabilité éventuelle dans le déclenchement des lésions reste controversée [5].

Aspects cliniques [1-4]

La calciphylaxie est caractérisée par la survenue de plaques cutanées infiltrées, indurées, inflammatoires (**fig. 1**) puis violacées et livédoïdes, aboutissant à des ulcères creusants et nécrotiques, entourées d'un livedo purpurique (**fig. 2**). La nécrose se fait de proche en proche et en profondeur, s'étendant en suivant les zones livédoïdes. La profondeur de la nécrose peut être variable, du derme superficiel jusqu'à la totalité de l'hypoderme, réalisant un tableau d'hypodermite nécrosante. La douleur est constante.



FIG. 1 : Plaques indurées nécrotiques, hypodermiques, débutantes.



FIG. 2 : Évolution ulcéraire d'une plaque avec livedo périphérique.

Les lésions – le plus souvent multiples et bilatérales – apparaissent, peuvent s'ulcérer et se multiplier en quelques jours à plusieurs semaines. Certains auteurs distinguent :

- des formes distales survenant sur les avant-bras et les jambes, probablement moins sévères sur le plan pronostic ;
- des formes à prédominance proximale dans les zones adipeuses du tronc, des cuisses et des flancs, de pronostic plus sévère en raison de l'extension en profondeur de la nécrose.

Diagnostic différentiel

1. Ulcère artériel

C'est le diagnostic différentiel le plus important pour les formes siégeant sur les membres inférieurs. En effet, le bilan artériel par mesure de la pression d'orteil et réalisation d'un écho-Doppler artériel (ou angio-IRM) doit rechercher une artériopathie oblitérante des membres inférieurs, accessible à un geste de revascularisation. Il faut cependant distinguer la calciphylaxie, ou artériopathie calcifiante, de l'artériopathie de Mönckeberg, qui peut être occlusive ou non et qui est une médiacalcosse des troncs artériels visibles sur les radiographies simples et quasi constante chez les patients dialysés.

2. Angiodermite nécrotique

Les lésions ne sont jamais creusantes dans les angiodermites, l'extension restant uniquement superficielle, sans hypodermite. Par ailleurs, les angiodermites nécrotiques sont de bon pronostic. Cependant, chez certains patients dialysés hypertendus, il peut être difficile de faire le diagnostic différentiel, d'autant que l'histologie associe – dans ces cas-là – à la fois des lésions d'artériosclérose du derme et des calcifications artériolaires.

3. Nécroses aux AVK

Des ulcères de jambe nécrotiques, suspendus, induits par des AVK, ont été récemment décrits. Ils se différencient des classiques nécroses aux AVK survenant entre le 3^e et 10^e jours suivant l'introduction du médicament sans couverture héparinique, liées à un déficit en protéine C ou S ou des vasculites aux AVK. La physiopathologie est pour l'instant inconnue. La régression est obtenue en arrêtant la molécule incriminée et en la remplaçant, si besoin, par une héparine de bas poids moléculaire ou un autre AVK sans parenté

biochimique (p. ex. remplacement de la fluindione par de la warfarine). Les diagnostics différentiels évoqués sont, le plus souvent, une vasculite ou une angiodermite nécrotique.

4. Vasculite nécrosante

Le diagnostic est éliminé sur le terrain, l'histologie (réalisée en bordure de l'ulcération ou sur une lésion purpurique récente), sur la biologie et l'évolution. Certaines formes de calciphylaxie débutante, avec plaques de nécrose et livedo périphérique, peuvent évoquer une périartérite noueuse cutanée.

Stratégie diagnostique

Le diagnostic est réalisé par l'association de signes cliniques caractéristiques, l'élimination des diagnostics différentiels et l'histologie.

1. Histologie cutanée [6]

La réalisation d'une biopsie est souhaitable mais expose à une ulcération de la lésion biopsiée. Ce prélèvement histologique doit être profond, emportant l'hypoderme. L'histologie caractéristique associe des calcifications de la média des artérioles dermiques profondes et hypodermiques (**fig. 3**), une hyperplasie intimale et une panniculite (adiponécrose). Des images de thrombose sont parfois observées mais inconstamment rapportées. Des calcifications extravasculaires (**fig. 4**), mises en évidence par la coloration de Von Kossa dans le tissu adipeux ou dans les glandes sudoripares, sont également rapportées [7]. Des faux négatifs sont possibles, notamment si la biopsie n'est pas assez profonde. Enfin, la spécificité des signes histologiques n'a pas été étudiée; il est possible de retrouver des calcifications artériolaires chez des patients dialysés ou greffés rénaux sur des histologies de pièce d'exérèse de tumeurs cutanées, par exemple.

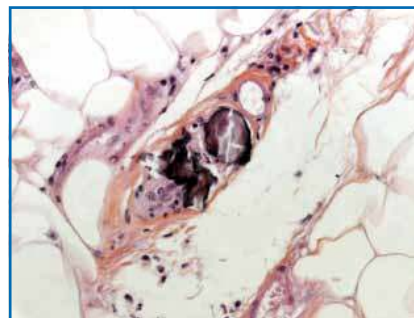


FIG. 3 : HES × 400. Calcifications vasculaires d'un capillaire hypodermique.

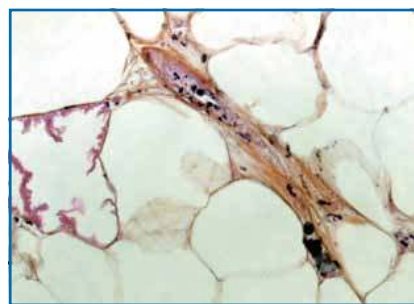


FIG. 4 : HES × 400. Calcifications interstitielles à proximité d'un capillaire.

2. Explorations biologiques

>>> Les explorations du métabolisme phosphocalcique avec le dosage de la calcémie corrigée, la phosphorémie, la PTH sont indispensables, ainsi que la recherche d'une insuffisance rénale si celle-ci n'est pas connue.

>>> La recherche de facteurs prothrombotiques est également réalisée (essentiellement dosages des protéines C et S, recherche d'anticorps antiphospholipides, anticardiolipine, anti-β2 glycoprotéine 1, d'un anticoagulant circulant, cryoglobulinémie, cryofibrinogène) à la fois pour rechercher des facteurs susceptibles d'aggraver ou de déclencher les nécroses mais également pour le diagnostic différentiel.

>>> Enfin, la recherche de facteurs associés et le bilan du terrain comprendront un bilan nutritionnel, des tests hépatiques et un bilan lipidique.

LE DOSSIER

Peau et maladies thrombosantes

>>> La recherche d'anticorps antinucléaires et d'anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles peut être réalisée pour le diagnostic différentiel selon l'examen clinique.

3. Imagerie

Un écho-Doppler artériel des membres inférieurs est systématique dans le cas d'une calciphylaxie siégeant sur les jambes, ainsi qu'une exploration hémodynamique par mesure des pressions d'orteil en cas d'AOMI associée. Les radiographies standards des tissus mous affectés retrouvent, outre des calcifications vasculaires habituellement présentes chez les patients dialysés, des calcifications en réseau ou en mailles, associées fortement à une calciphylaxie (odds ratio : 9,4) avec une spécificité proche de 90 % dans une étude cas-témoin radiologique récente [8].

Physiopathologie [1, 2, 5, 7, 9]

La physiopathologie de la calciphylaxie est encore incomplètement connue. Les calcifications artériolaires sont considérées comme un phénomène dynamique, à médiation cellulaire, proche de l'ostéogenèse. Leur déclenchement pourrait impliquer la protéine BMP-2 (*bone morphogenetic protein-2*) qui appartient à la superfamille des TGF- β (*transforming growth factor beta*).

La BMP-2 agit en se fixant sur un récepteur spécifique. Sa fonction est inhibée par la protéine matricielle Gla. L'activation de la protéine Gla est vitamine K dépendante et inhibée par les antivitaminas K, facteurs de risque indépendants de la calciphylaxie. Si la fonction de la BMP-2 n'est plus inhibée par la protéine Gla active, cela conduit – par une cascade de signalisations intracellulaires – à une expression augmentée d'un facteur de transcription de l'ostéogenèse Runx2. Runx2 contrôle l'expression de protéines matricielles

impliquées dans l'ostéogenèse comme l'ostéopontine ou le collagène I.

Une étude récente a démontré une augmentation de l'expression de BMP-2, de Runx2 et de la Gla protéine inactivée, ainsi que des remaniements matriciels importants avec des dépôts d'hydroxyapatite (complexes phosphocalciques) et une surexpression de l'ostéopontine, de la sclérotine, de la fibronectine, de la laminine et du collagène I dans les tissus atteints [7].

Un état d'hypercoagulabilité pourrait être un facteur déclenchant, d'autant qu'une régression des lésions a été obtenue dans certaines observations par héparine de bas poids moléculaire ou par administration d'activateur tissulaire du plasminogène. Cependant, l'étiologie de cet état d'hypercoagulabilité n'est pas univoque et pourrait résulter de déficits, peut être transitoires, en protéine C ou S pour certains auteurs, ou d'une dysfonction endothéliale médiée par l'inflammation [1, 5].

Pronostic et traitement

Le pronostic est sombre, avec une mortalité à 1 an d'environ 50 % [4, 9], principalement liée à des complications septiques. En cas de détersion chirurgicale, le pronostic serait meilleur (survie à 1 an ; 61,6 % versus 27,4 %). Cependant, dans cette étude rétrospective, il est possible que la détersion chirurgicale n'ait été pratiquée que chez les malades avec une atteinte peu extensive ou paucilésionnelle [2]. Enfin, les formes distales, situées sur les membres inférieurs, sont rapportées comme de meilleur pronostic que les formes proximales, sans que cette différence pronostique n'ait été confirmée dans une étude récente [4].

Le traitement de la calciphylaxie est multidisciplinaire, reposant sur des cas cliniques de la littérature ou des courtes séries. Aucun médicament n'a d'AMM pour cette pathologie et aucune étude

prospective thérapeutique n'est actuellement disponible étant donné le faible nombre de malades et leur hétérogénéité.

La prise en charge thérapeutique implique fortement l'équipe néphrologique en cas de dialyse et associe plusieurs stratégies thérapeutiques, utilisées simultanément [10, 11].

1. Correction des facteurs de risque associés ou aggravants :

- limitation des apports calciques, notamment dans les bains de dialyse ($\leq 1,25$ mmol/L) ;
- limitation des apports en vitamine D active ;
- arrêt et contre-indication des AVK, relayés par une héparinothérapie si besoin ;
- supplémentation en vitamine K ;
- intensification du rythme des dialyses et/ou de leur durée pour diminuer la phosphatémie (5 à 7 dialyses/semaine), maintenir l'hémodynamique la plus stable possible [12].

2. Traitement local des nécroses :

- détersion chirurgicale ou mécanique et autolytique (pansements sous MEOPA) selon l'extension et la profondeur de la nécrose. La détersion chirurgicale pourrait permettre d'améliorer la survie, probablement en diminuant le risque de complications septiques par surinfection des zones nécrotiques ;
- oxygène hyperbare proposé par certaines équipes, notamment dans les formes distales, à raison de 5 séances par semaine pendant 4 à 8 semaines [10] ;
- lutte contre l'infection par une antibiothérapie à large spectre ;
- pansements occlusifs, greffes cutanées.

3. Traitements spécifiques

● Thiosulfate de sodium (TSS)

Le TSS est un chélateur des ions calciques (formation de thiosulfate de

calcium, éliminé par voie rénale ou par la dialyse) qui, par le biais de sa grande solubilité, agirait en dissociant les sels de calcium tissulaires et vasculaires. Il a également un pouvoir antioxydant en agissant sur les radicaux oxygénés (eau oxygénée et ion superoxyde) et une action vasodilatatrice locale par interaction avec la synthèse endothéliale de monoxyde d'azote (NO).

Il est administré par voie intraveineuse, en fin de dialyse, à la dose de 5 à 25 g, 3 fois par semaine, jusqu'à 2 mois après la cicatrisation des lésions. Ses effets secondaires sont essentiellement des maux de tête, des nausées et une surcharge en sodium. Il peut induire une acidose métabolique corrigée par l'administration de bicarbonate de sodium et une hypocalcémie symptomatique. Son efficacité est rapportée chez les patients dialysés mais également dans des cas de calciphylaxie non urémique [13], sur la douleur et sur la cicatrisation des lésions dans un délai de quelques jours à quelques semaines [10].

Dans une série récente rétrospective de patients dialysés où le TSS était utilisé en association à d'autres traitements comme les antibiotiques et le cinacalcet, une rémission complète ou partielle était obtenue dans 70 % des cas environ [11]. Enfin, quelques observations rapportent l'utilisation de TSS par voie topique [14, 15] sur des lésions calcifiées ulcérées, ou par voie orale [16].

● **Parathyroïdectomie ou cinacalcet (Mimpara)**

Ces traitements sont actuellement réservés aux malades présentant une hyperparathyroïdie avérée. La parathyroïdectomie est à discuter en cas d'hyperparathyroïdie secondaire, non contrôlable par les traitements médicaux

usuels. Le traitement médical de l'hyperparathyroïdie secondaire par l'administration orale de cinacalcet est une alternative à la chirurgie et devrait être essayée en 1^{re} intention, avant une éventuelle parathyroïdectomie pour certains auteurs [1]. Leur efficacité respective sur la calciphylaxie est cependant difficile à évaluer. Certaines petites séries rétrospectives rapportent une amélioration de la survie avec la parathyroïdectomie et d'autres non [4, 10].

● **Biphosphonates**

Les biphosphonates par voie intraveineuse ou orale ont été utilisés chez quelques patients dialysés. Leur mécanisme d'action sur la calciphylaxie est peu clair: action directe inhibitrice sur la résorption osseuse, action indépendante sur les calcifications tissulaires, inhibition de la formation de cristaux phosphocalciques, ou action anti-inflammatoire. Les biphosphonates sont éliminés par la dialyse, ce qui met en doute pour certains leur réelle efficacité chez les patients dialysés [17].

Bibliographie

- BRANDENBURG VM, KRAMANN R, SPECHT P *et al.* Calciphylaxis in CKD and beyond. *Nephrol Dial Transplant*, 2012;27:1314-1318.
- BRANDENBURG VM, COZZOLINO M, KETTELER M. Calciphylaxis: a still unmet challenge. *J Nephrol*, 2011;24:142-148.
- HAYASHI M, TAKAMATSU I, KANNO Y *et al.* A case-control study of calciphylaxis in japanese end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant*, 2012;27:1580-1584.
- WEENING RH, SEWELL LD, DAVIES MDP *et al.* Calciphylaxis: natural history, risk factor analysis, and outcome. *J Am Acad Dermatol*, 2007;56:569-579.
- HARRIS RJ, CROPLEY TG. Possible role of hypercoagulability in calciphylaxis: review of the literature. *J Am Acad Dermatol*, 2011;64:405-412.
- MOCHEL MC, ARAKAKI RY, WANG G *et al.* Cutaneous calciphylaxis: a retrospective histopathologic evaluation. *Am J Dermatopathol*, 2013; doi: 10.1097/DAD.0b013e31827c7f5d.
- KRAMANN R, BRANDENBURG VM, SCHURGERS LJ *et al.* Novel insights into osteogenesis and matrix remodelling associated with calcific uraemic arteriopathy. *Nephrol Dial Transplant*, 2012;0:1-12.
- SCHMIDT E, MURTHY NS, KNUDSEN JM *et al.* Net-like pattern of calcification on plain soft-tissue radiographs in patients with calciphylaxis. *J Am Acad Dermatol*, 2012;67:1296-1301.
- NIGWEKAR S, WOLF M, STERNS RH *et al.* Calciphylaxis from nonuremic causes: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008;3:1139-1143.
- VEDVYAS C, WINTERFIELD LS, VLEUGELS RA. Calciphylaxis: a systematic review of existing and emergent therapies. *J Am Acad Dermatol*, 2012;67:253-260.
- ZITT E, KÖNIG M, VYCHYTIL A *et al.* Use of thiosulfate in a multi-interventional setting for the treatment of calciphylaxis in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 2013; doi: 10.1093/ndt/gfs548
- JEAN G, TERRAT JC, VNEL T *et al.* La calciphylaxie chez le patient dialysé: la reconnaître pour la traiter aussitôt que possible. *Nephrol Therap*. 2010;6:499-504.
- BRANDENBURG V, AL-FAKHRI N, NEMETH K *et al.* Calcification inhibitors in vascular calciphylaxis associated with normal renal function. *Thromb Haemost*, 2012;108:1241-1243.
- BAIR B, FIVENSON D. A novel treatment for ulcerative calcinosis cutis. *J Drugs Dermatol*. 2011;10:1042-1044.
- WOLF EK, SMIDT AC, LAUMANN AE. Topical sodium thiosulfate therapy for leg ulcers with dystrophic calcification. *Arch Dermatol*, 2008;144:1560-1562.
- ALBUGAMI MM, WILSON JA, CLARKE JR *et al.* Oral sodium thiosulfate as maintenance therapy for calcific uremic arteriopathy: a case series. *Am J Nephrol*, 2013;37:104-109.
- ROSS EA. Evolution of treatment strategies for calciphylaxis. *Am J Nephrol*, 2011; 34:460-467.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.