Calciphylaxis in hemodialysis patients: 8 cases treated with sodium thiosulfate

S. Devey, A. Valois, G. Cazajous, J. Beaume, S. Abed, I. Okhremchuk, S. Spadoni, T. Boye, J. -J. Morand

► To cite this version:

S. Devey, A. Valois, G. Cazajous, J. Beaume, S. Abed, et al.. Calciphylaxis in hemodialysis patients: 8 cases treated with sodium thiosulfate. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*, 2018, 145 (4), pp.288-292. 10.1016/j.annder.2018.02.002 . hal-01826778

HAL Id: hal-01826778

<https://hal.science/hal-01826778>

Submitted on 12 Apr 2019

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.

Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com

LETTRE À LA RÉDACTION

Calciphylaxie chez l'insuffisant rénal dialysé : 8 malades traités par thiosulfate de sodium

Calciphylaxis in hemodialysis patients: 8 cases treated with sodium thiosulfate

La calciphylaxie concerne 0,4 à 5 % des patients insuffisants rénaux dialysés. Il s'agit d'une affection grave responsable de calcifications intra- et extra-vasculaires dermo-hypodermiques aboutissant à des ulcérations cutanées nécrotiques douloureuses. Le diagnostic est difficile en l'absence de critères validés. Une prise en charge pluridisciplinaire est nécessaire. Nous rapportons notre expérience à partir d'une série rétrospective de huit malades pris en charge conjointement par le service de dermatologie et l'unité d'hémodialyse de l'hôpital d'instruction des armées Sainte-Anne de Toulon entre 2012 et 2017.

Résultats

Les patients étaient cinq hommes et trois femmes, d'âge moyen 71,6 ans. Tous étaient hémodialysés depuis une durée moyenne d'environ 7 ans et présentaient des ulcérations des membres inférieurs évoluant depuis 1 à 6 mois, nécrotiques, douloureuses, extensives, volontiers suspendues et surinfectées (Fig. 1). Le produit phosphocalcique était élevé chez trois patients, une prise d'anti-vitamine K (AVK) était notée chez deux, une artériopathie oblitérante des membres inférieurs objectivée par échographie-doppler ou angio-TDM

Figure 1. Calciphylaxie sévère et récidivante chez un homme dialysé avec atteinte du genou (coll. J.-J. Morand) (cas 1).

Figure 2. Calcification d'une veine à la jonction dermo-hypodermique (coll. I. Okhremchuk) (cas 6).

(angio-tomodensitométrie) chez cinq, un diabète de type 2 était présent chez trois, une hypertension artérielle traitée chez six et une supplémentation par vitamine D rapportée chez deux patients. Les facteurs de thrombophilie auto-immune ou congénitale n'ont pas été recherchés de manière systématique. Des calcifications des vaisseaux dermiques ou hypodermiques étaient présentes dans les biopsies cutanées de sept des huit malades (Fig. 2a et b). Le diagnostic de calciphylaxie était posé sur la conjonction de l'insuffisance rénale dialysée, d'une ulcération nécrotique douloureuse, d'un aspect histologique ou de résultats biologiques évocateurs et de l'élimination des autres causes de nécrose cutanée.

Une prise en charge multidisciplinaire était mise en place pour tous les patients, comportant une optimisation des paramètres de dialyse et une suppression des apports en calcium, une greffe de peau mince chez trois patients, une oxygénothérapie hyperbare chez un patient, une parathyroïdectomie chez un patient, la mise en place d'un dispositif de thérapie par pression négative (VAC) chez un patient. Tous les patients ont bénéficié d'un traitement en autorisation temporaire d'utilisation (ATU) par thiosulfate de sodium. Sept sur huit ont reçu une dose de 25 g trois fois par semaine sur une durée variable dépendant de l'évolution clinique et un patient, au vu d'une intolérance précoce à la dose habituelle, a reçu une dose de 15 g trois fois par semaine (Tableau 1). Une évolution favorable a été observée chez sept patients sur huit (Fig. 3a et b). Un patient est décédé de cause cardio-vasculaire au quatrième mois. Deux patients ont bénéficié de plusieurs cures de thiosulfate (dont un à dose décroissante) en raison de récurrences à l'arrêt du

Tableau 1 Caractéristiques des malades et de leur traitement.

	Sexe, âge durée de dialyse	Comorbidités	Produit phospho- calcique ($n < 4,4$) PTH (ng/L)	Siège et durée de(s) ulcéra- tion(s)	Modalités du thiosulfate de sodium Tolérance	Autres thé- rapeutiques	Évolution
Cas 1	Homme 77 ans 8 ans	AOMI	1,35 59	Membre inférieur gauche 6 mois	4 cures (15 g × 3) Surcharge hydro- sodée	Aucune	Rechutes à répétition
Cas 2	Homme 81 ans 8 ans	Diabète de type 2, AOMI	6,09 32	Pied gauche 6 mois	25 g × 3 1 mois Bonne tolérance	Oxygénothé- rapie hyperbare	Décès à M4
Cas 3	Homme 76 ans 9 ans	AOMI, HTA	5,70 499	Membres inférieurs 2 mois	2 cures 25 g × 3 1 mois Bonne tolérance	Parathyroï- dectomie Greffe en pastille	Guérison à M3
Cas 4	Homme 69 ans 4 ans	AOMI, HTA, Diabète de type 2, prise d'AVK	3,69 128	Genou gauche 1 mois	25 g × 3 5 semaines Bonne tolérance	VAC	Favorable
Cas 5	Femme 69 ans 6 mois	HTA	3,45 831	Membre inférieur gauche 1 mois	25 g × 3 11 mois Troubles digestifs	Aucune	Favorable
Cas 6	Femme 84 ans 4 ans	HTA, prise d'AVK	3,9 76	Jambe droite 2 mois	25 g × 3 6 semaines Bonne tolérance	Greffe en pastille	Cicatrisation
Cas 7	Homme 55 ans 2 mois	Diabète de type 2, HTA	1,14 60	Jambe droite 1 mois	25 g × 3 6 semaines Nausées	Greffe	Récidive controlatérale
Cas 8	Femme 62 ans 24 ans	AOMI, HTA	4,8 480	Jambe droite 1 mois	25 g × 3 4 semaines Troubles digestifs	Aucune	Cicatrisation

AOMI : artérite oblitérante des membres inférieurs ; HTA : hypertension artérielle ; AVK : antivitamine K ; VAC : « Vacuum Assisted Closure ».

traitement. La tolérance du traitement par thiosulfate était globalement bonne : un patient a présenté une surcharge hydro-sodée (adaptation de la dose) et trois des troubles digestifs améliorés par traitement symptomatique. Le traitement par thiosulfate de sodium a été poursuivi jusqu'à cicatrisation.

Discussion

La calciphylaxie, ou artériolopathie urémique calcifiante, est une affection rare de l'insuffisant rénal dialysé, redoutée chez en raison d'une mortalité élevée. Cette pathologie, qui provoque des ulcérations nécrotiques douloureuses parfois associées à une panniculite [1], a pourtant donné lieu à peu de séries descriptives, notamment en France [2].

Les facteurs de risque de calciphylaxie couramment cités dans la littérature sont le nombre d'années de dialyse, la présence d'anomalies du bilan phospho-calcique (notamment une augmentation du produit phospho-calcique et une hyperparathyroïdie secondaire, qui peut être modérée), la prise d'AVK, la présence d'un diabète ou d'une obésité, le sexe féminin [3,4]. Deux types de calciphylaxie ont été récemment décrits : une forme proximale, qui atteint le tronc et les membres en amont des genoux et des coudes, et une forme distale, qui atteint les extrémités distales des membres et serait de meilleur pronostic. Presque tous les patients de notre série présentaient une forme distale, ce qui peut expliquer notre faible taux de mortalité. Les principaux facteurs de risque de ce type de calciphylaxie seraient une obésité, un diabète et une supplémentation par vitamine D [4].

Figure 3. a : calciphylaxie ayant simulé une angiodermite nécrotique chez une femme dialysée hypertendue ; b : même ulcère après greffe de peau mince et 6 semaines de traitement par thiosulfate (coll. J-J. Morand) (cas 6).

L'arrivée dans l'arsenal thérapeutique du thiosulfate de sodium par voie parentérale a amélioré le pronostic de la maladie mais son mode d'administration et sa posologie ne sont pas clairement établis. Une tentative de traitement par thiosulfate de sodium topique a donné également de bons résultats sur des maladies localisées ; son effet reste à prouver sur de plus grandes séries [5].

Notre principale problématique a été le diagnostic différentiel avec l'angiodermite nécrotique, d'autant plus qu'une HTA ou un diabète étaient le plus souvent présents. Les principaux autres diagnostics à éliminer étaient représentés par l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs, les vasculites nécrosantes, les cryoglobulinémies, les nécroses aux AVK notamment liées à un déficit

en protéine C ou S. L'histologie a permis de mieux poser le diagnostic : la biopsie doit être profonde afin de visualiser les calcifications de la média des artérioles dermiques profondes et hypodermiques ; des calcifications extravasculaires dans le tissu adipeux ou les glandes sudorales sont possibles également. On retrouve, dans notre série, les facteurs de risque décrits dans la littérature, à l'exception de la prévalence du sexe féminin et de la supplémentation en vitamine D [3,4] ; cela est peut-être dû au faible nombre de patients étudiés. Un de nos patients présentait une cirrhose éthylique, qui constitue une autre cause d'artériopathie calcifiante dite non urémique [6].

Tous nos patients ont bénéficié d'un traitement par thiosulfate de sodium avec de bons résultats mais l'évaluation

Tableau 2 Séries de la littérature.

	Baldwin et al. 2011 [5]	Noureddine et al. 2011 [6]	Zitt et al. 2013 [7]	Nigwekar et al. 2013 [4]	Salmhofer et al. 2013 [8]	Bourgeois et al. 2016 [10]
Étude	Série de cas	Rétrospective multicentrique	Rétrospective	Cohorte Multicentrique 2006–2009	Série de cas	Série de cas 2009–2014
Nombre de cas	7	14	27	43 analysés	5	6 avec IRC
Traitement	Thiosulfate 25 g × 3	Thiosulfate : dose ?	Thiosulfate 25 g × 3 (81 %) 10 g × 3 (15 %) 25 g × 5 (1 patient)	Thiosulfate 25 g × 3	Thiosulfate doses multiples	Thiosulfate doses multiples
Résultats	6/7 guérison	70 % amélioration 50 % décès	52 % réponse complète 50 % décès	26 % réponse complète 42 % décès	4 patients réponse complète 20 % décès	50 % réponse complète 50 % décès

précise de son rôle est difficile compte tenu du caractère pluridisciplinaire de la prise en charge et des autres soins prodigués (greffes, VAC, revascularisation, parathyroïdectomie ; aucun malade n'a reçu du cinacalcet). Le traitement par thiosulfate de sodium doit être administré par voie intraveineuse lors des dialyses, trois fois par semaine jusqu'à guérison, selon les recommandations de l'ATU. Les principaux effets secondaires rencontrés sont des troubles digestifs de type nausées, des troubles hydro-électrolytiques avec risque d'acidose métabolique justifiant une surveillance du trou anionique, un risque allergique et un risque d'allongement de l'intervalle QT corrigé justifiant une surveillance électrocardiographique avant le traitement et une semaine après son introduction [7].

Dans la littérature, le thiosulfate de sodium par voie parentérale semble globalement donner de bons résultats [8–13], mais les séries publiées comportent aussi de faibles effectifs (Tableau 2). Une étude prospective sur un plus grand nombre de patients paraît donc nécessaire pour valider les critères diagnostiques et mieux évaluer l'intérêt de ce traitement.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Hazemann G, Wettlé C, Lipsker D, Cribier B. Artériopathie calcifiante urémique associée à une panniculite. *Ann Dermatol Venerol* 2017;144:70–2.
- [2] Aoun A, Baubion E, Banydeen R, Djiconkpodé I, Ekindi N, Ureña-Torres P, et al. Incidence et caractéristiques de la calciphylaxie en Martinique (2006-2012). *Ann Dermatol Venerol* 2014;141:743–9.
- [3] Nigwekar SU, Kroshinsky D, Nazarian RM, Goverman J, Malhotra R, Jackson VA, et al. Calciphylaxis: risk factors, diagnosis, and treatment. *Am J Kidney Dis* 2015;66:133–46.
- [4] Nigwekar SU, Zhao S, Wenger J, Hymes JL, Maddux FW, Thadhani RI, et al. A nationally representative study of calcific uremic arteriolopathy risk factors. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:3421–9.
- [5] Strazulla L, Nigwekar SU, Steele D, Tsiaras W, Sise M, Bis S, et al. Intralesional sodium thiosulfate for the treatment of calciphylaxis. *JAMA Dermatol*. 2013;149:946–9.
- [6] Nigwekar SU, Wolf M, Sterns RH, Hix JK. Calciphylaxis from nonuremic causes: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1139–43.
- [7] ANSM. Résumé des caractéristiques du produit Natrium-Thiosulfat 25 % http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/42141ca9941901c25e30407ac32f2bf2.pdf.
- [8] Baldwin C, Farah M, Leung M, Taylor P, Werb R, Kiai M, et al. Multi-intervention management of calciphylaxis: a report of 7 cases. *Am J Kidney Dis* 2011;58:988–91.
- [9] Noureddine L, Landis M, Patel N, Moe SM. Efficacy of sodium thiosulfate for the treatment for calciphylaxis. *Clin Nephrol* 2011;75:485–90.
- [10] Zitt E, König M, Vychytil A, Auinger M, Wallner M, Lingenhel G, et al. Use of sodium thiosulphate in a multi-interventional setting for the treatment of calciphylaxis in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:1232–40.
- [11] McCarthy JT, El-Azhary RA, Patzelt MT, Weaver AL, Albright RC, Bridges AD, et al. Survival, risk factors, and effect of treatment in 101 patients with calciphylaxis. *Mayo Clin Proc* 2016;91:1384–94.
- [12] Bourgeois P, De Haes P. Sodium thiosulfate as a treatment for calciphylaxis: A case series. *J Dermatol Treat* 2016;27:520–4.
- [13] Salmhofer H, Franzen M, Hitzl W, Koller J, Kreymann B, Fend F, et al. Multi-modal treatment of calciphylaxis with sodium-thiosulfate, cinacalcet and sevelamer including long-term data. *Kidney Blood Press Res* 2013;37:346–59.

S. Devey^a, A. Valois^a, G. Cazajous^b, J. Beaume^b, S. Abed^a, I. Okhremchuk^c, S. Spadoni^d, T. Boyé^a, J.-J. Morand^{a,*}

^a *Service de dermatologie, hôpital d'instruction
des armées Ste-Anne, 83800 Toulon, France*

^b *Unité d'hémodialyse, hôpital d'instruction des
armées Ste-Anne, 83800 Toulon, France*

^c *Service d'anatomopathologie, hôpital
d'instruction des armées Ste-Anne, 83800 Toulon,
France*

^d *Pharmacie, hôpital d'instruction des armées
Ste-Anne, 83800 Toulon, France*

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : morandjj@aol.com (J.-J. Morand)

Reçu le 14 mars 2017 ;

accepté le 5 février 2018

Disponible sur Internet le 8 mars 2018

<https://doi.org/10.1016/j.annder.2018.02.002>

0151-9638/© 2018 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.