

LISTE DES ABREVIATIONS

ACU	: Artériopathie calcifiante urémique
ALAT	: Aspartate amino transférase
ASAT	: Alanine amino transférase
AOMI	: Artériopathie oblitérante des membres inférieurs
AVK	: Anti vitamine K
Ca	: Calcium
CHU	: Centre hospitalier universitaire
CIVD	: Coagulation intra vasculaire disséminée
CRP	: Protéine C-réactive
ECG	: Electrocardiogramme
ETT	: Echographie trans thoracique
HBPM	: Héparine de bas poids moléculaire
HD	: Hémodialyse
HPT	: Hyperparathyroïdie
HTA	: Hypertension artérielle
IDM	: Infarctus du myocarde
IMC	: Indice de masse corporelle
IRC	: Insuffisance rénale chronique
MEq/l	: Milli équivalent par litre
MGP	: Matrix gla protéine
MRC	: Maladie rénale chronique

NAS	: Néphroangiosclérose
OHB	: Oxygénothérapie hyperbare
OMS	: Organisation mondiale de la santé
OPG	: Ostéoprotégérine
PA	: Pression artérielle
PAL	: Phosphatase alcalines
PTD	: Parathyroidectomie
PTH	: Parathormone
PTH	: Related proteins PTHrP
PTHN	: Parathormone normale
PU/24H	: Protéinurie des 24 heures
SIBNS	: Syndrome inflammatoire biologique non spécifique
TSS	: Thiosulfate de sodium

LISTE DES FIGURES

Figure 1	: Illustration des différents facteurs de calcification des artères	7
Figure 2	: Récapitulatif du mécanisme des calcifications vasculaires.....	11
Figure 3	: Phase d'épaississement et de d'obstruction vasculaire.....	12
Figure 4	: Schéma illustratif de la phase d'obstruction vasculaire	13
Figure 5	: Schéma d'une nodosité graisseuse	14
Figure 6	: Illustration des différentes localisations des lésions au cours de la calciphylaxie.....	16
Figure 7	: Image radiologique des calcifications osseuses	19
Figure 8	: histologie d'une calciphylaxie associée à des lésions de panniculite	21
Figure 9	: schéma des lésions purpuriques de la cryoglobulinémie.....	23
Figure 10	: schéma d'une nécrose mammaire induite par les AVK	25
Figure 11	: Nécrose cutanée diffuse après administration de warfarine	26
Figure 12	: schéma de chambre d'oxygénation hyperbare.....	30
Figure 13	:Illustration d'une lésion nécrotique de la jambe traitée par maggothérapie	31
Figure 14	: placards nécrotiques des cuisses associés à des escarres fessiers.	41
Figure 15	: image radiographique de calcifications de l'aorte et des cuisses .	44

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : diagnostic différentiel de la calciphylaxie	27
Tableau II : facteurs favorisant la calciphylaxie	29
Tableau III : différentes études épidémiologiques sur la calciphylaxie	49

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE : REVUE DE LA LITTERATURE	4
I. GENERALITES SUR LA CALCIPHYLAXIE	5
I.1. Historique de la calciphylaxie	5
I. 2. Physiopathologie de la calcification.....	6
I.2.1. Calcification des vaisseaux de petit calibre.....	6
I.2.1.1 augmentation du produit phosphocalcique	7
I.2.1.2 diminution des molécules inhibitrices de la calcification	7
I.2.1.3. Autres facteurs de calcification	10
I.2.2 Thrombose et l'infarcissement de l'organe	11
I.2.2.1 Phase de calcification	12
I.2.2.2. Phase de thrombose	12
II. DIAGNOSTIC.....	14
II.1 Diagnosc positif	14
II.1.1. Signes cliniques.....	14
II.1.2. Signes paracliniques.....	18
II.2. Diagnosc differentiel	21
II.2.1. La Cryoglobulinémie	22
II.2.2. La nécrose cutanée induite par les anti-vitamines K (AVK)	25
II.3. Diagnostic de gravité	27
II.4. Diagnostic etiologique	28
III. TRAITEMENT	29
III.1 Traitement curatif.....	29
III.1.1 Buts :	29
III.1.2. Moyens et indications	29
III.1.2. 1.Traitement local des nécroses.....	29

III.1.2. 2. Traitement spécifique	32
III.1.2. 2. 1. Traitement de l'hypocalcémie	32
III.1.2. 2. 2. Traitement de l'hyperphosphatémie	32
III.1.2. 2. 3. Traitement de l'hyperparathyroïdie	33
III.2 Traitement preventif	35
III.2.1. Prévention primaire.....	35
III.2.2. Prévention secondaire:	36
 DEUXIEME PARTIE : TRAVAIL PERSONNEL	37
I. OBSERVATION CLINIQUE.....	39
I.1 Examen physique.....	39
I.2. Examens paracliniques	42
II. DISCUSSION IN MEMORIAM	49
II.1 Sur le plan épidémiologique.....	49
II.1.1 Prévalence générale:.....	49
II.1.2. Age	50
II.1.3. Genre:	50
II.2 Sur le plan clinique.....	54
II.2.1. Les facteurs de risques	54
II.2.2 Les signes cliniques.....	55
II.3 Sur le plan paraclinique.....	56
II.4 Sur le plan thérapeutique.....	56
II.5 Sur le plan évolutif	57
CONCLUSION	58
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	61

INTRODUCTION

Rapport Gratuit.com

La calciphylaxie ou artériolopathie calcifiante urémique (ACU) est définie comme une microangiopathie thrombosante cutanée due à une obstruction des petits vaisseaux de la graisse et de la peau [1]. Elle touche principalement les patients suivis pour maladie rénale chronique (MRC) surtout ceux traités par dialyse ou porteurs d'une greffe rénale. Cependant, elle peut exceptionnellement se voir chez des sujets à fonction rénale normale. Elle est souvent associée à des maladies inflammatoires chroniques, à des néoplasies ou encore à l'hyperparathyroïdie primaire [1,2, 3]. De mécanisme physiopathologique mal connu, le terme calciphylaxie a été employé pour la première fois en 1961 par Selye sur des modèles expérimentaux et c'est en 1969 que des lésions d'ulcérations et de nécroses cutanées ont été décrites chez les patients souffrant de MRC d'où l'appellation d'artériolopathie calcifiante urémique.

Le pronostic de cette affection est souvent sombre pouvant conduire au décès dans près de la moitié des cas par ses complications infectieuses et ischémiques et ceci est dû généralement à la fragilité du terrain des patients atteints [1]. L'incidence réelle de la calciphylaxie n'est pas, actuellement, connue. Dans la population de personnes porteuses de MRC et traitées par l'hémodialyse chronique, la prévalence de la calciphylaxie varie aujourd'hui, à entre 1 cas sur 1000 ou sur 1500 patients et par an à partir de petites séries, et de registres internationaux [1]. Chez les patients traités par hémodialyse chronique, la prévalence générale de la calciphylaxie varie entre 1 et 4% dans des séries comportant un nombre limité de patients. De nombreux cas sont rapportés isolément dans la littérature. Le registre allemand de la calciphylaxie avait enregistré chez les patients hémodialysés 253 cas de calciphylaxie entre 2006 et 2015, soit un taux annuel estimé à 0,04% [4, 5,6]. Au Japon, 1 sur 10 000 patients hémodialysés et par an présentaient une calciphylaxie [3].

Malgré la prévalence élevée de la maladie rénale chronique chez le sujet noir en particulier au Sénégal, à notre connaissance, aucun cas de calciphylaxie n'a été rapporté dans la littérature sénégalaise. Ainsi nous rapportons la première observation sénégalaise de calciphylaxie chez une patiente suivie pour maladie rénale chronique au stade V au CHU Aristide Le Dantec de Dakar.

PREMIERE PARTIE :
REVUE DE LA LITTERATURE

I. GENERALITES SUR LA CALCIPHYLAXIE

I.1. HISTORIQUE DE LA CALCIPHYLAXIE

- En 1855, Virchow a observé chez des patients insuffisants rénaux, la présence de dépôts de calcium dans de nombreux tissus comme la peau, les muscles, les tissus péri-articulaires, les artères et les tubules rénaux. Ces dépôts s'accompagnaient d'altérations vasculaires d'évolution progressive et d'arythmies cardiaques [7].
- En 1898, un syndrome rare associant des dépôts intra vasculaires de calcium et de nécroses ischémiques périphériques était décrit par Bryant et White. Dans les « Guys Hospital reports » [3,8].
- En 1961, Selye décrivait une nécrose cutanée observée chez des animaux exposés à certaines substances [9]. Ce phénomène n'a été constaté que chez la souris binéphrectomisée exposée à certains traitements influençant sur le métabolisme phosphocalcique tels que la vitamine D et la parathormone. Cette nécrose était suivie par une réaction inflammatoire sclérosante particulière et une calcification extravasculaire après exposition par voie systémique ou topique à des corps étrangers tels que le jaune d'œuf, le blanc d'œufs et les sels de fer. Cette réaction était considérée comme une réaction immunitaire contre un agent étranger dans un organisme préalablement préparé. Selye utilisa alors le terme d'agent sensibilisant pour le traitement initial et de « challenger » pour la substance déclenchant la réaction. Il prononçait le terme d'hypersensibilité puisqu'il ne s'agissait pas d'une réaction allergique en relation avec la présence des IgE [1,10].
- En 1962, le terme calciphylaxie a été employé pour la première fois après avoir observé des lésions de calcifications sans réaction d'hypersensibilité au préalable après injection de certaines substances [10].
- En 1968, Anderson et ses collaborateurs décrivaient des lésions de calciphylaxie dans un contexte d'hyperparathyroïdie et d'hypercalcémie [1].

- En 1969, des ulcérations et nécroses rapprochant du phénomène expérimental de Selye ont été décrites chez l'insuffisante rénale chronique [2].

I. 2. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA CALCIFICATION

Le mécanisme physiopathologie de la calciphylaxie reste toujours mystérieux. La calcification des artéries cutanées et la survenue ultérieure de la nécrose en constituent la première étape et la condition nécessaire. L'association de calcifications sous-intimales et de thrombus centrales était retrouvée lors d'un examen histopathologique d'une plaque incluant une nécrose centrale et lésions livédoïdes périphériques [2, 3, 9]. On distingue ainsi deux mécanismes physiopathologiques: la calcification sous-intimale des vaisseaux de petit calibre d'une part et la thrombose et l'infarcissement de l'organe calcifié d'autre part.

I.2.1. CALCIFICATION DES VAISSEAUX DE PETIT CALIBRE

Au cours de la MRC, les calcifications vasculaires sont considérées comme un phénomène passif dû à la précipitation non régulée du calcium et du phosphore. Chez les insuffisants rénaux surtout traités par l'hémodialyse, l'augmentation du produit calcium-phosphore est le principal facteur de calcification [9]. En médecine générale, la calcification est un phénomène aux implications pathologiques multiples [3]. Il est souvent lié soit à l'affection causale (ACU, fibrodysplasie osseuse progressive, la chondrocalcinose, la myosite ossifiante, les rétrécissements valvulaires calciques), ou peut s'agir d'un phénomène satellite pouvant avoir une action délétère sur les vaisseaux comme l'athérosclérose, l'HTA, le syndrome CREST, la dermatomyosite, le diabète, l'HPT [2, 11]. La figure indique les différents facteurs impliqués dans la calcification des artères

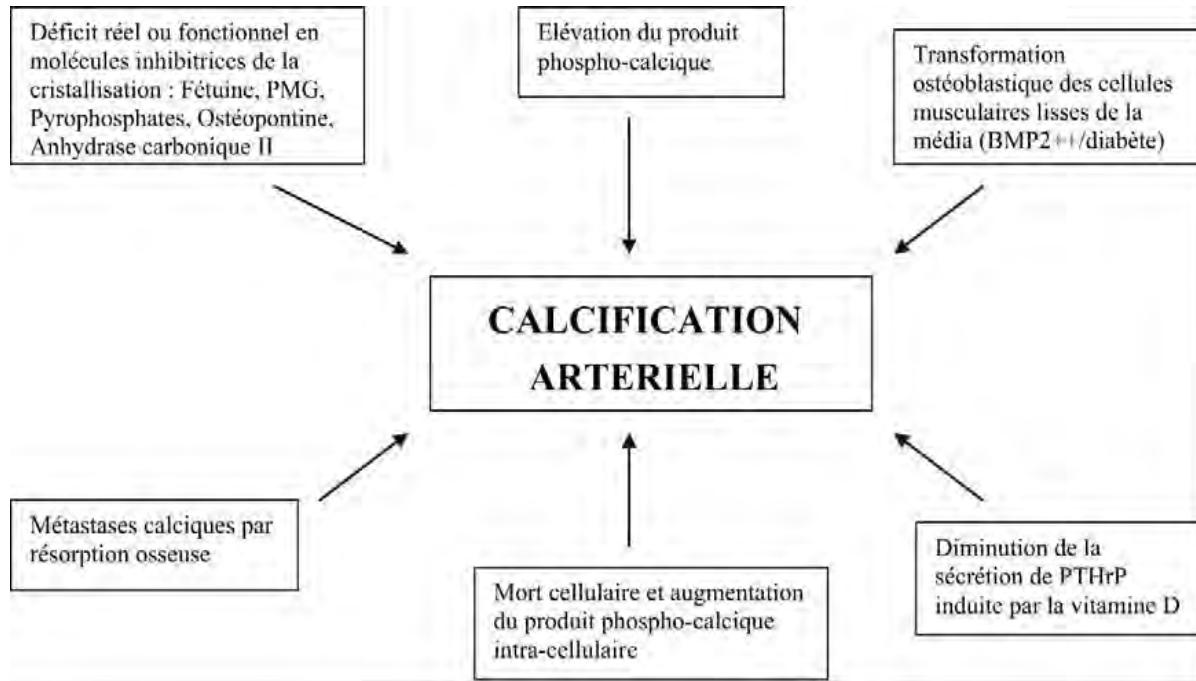


Figure 1: illustration des différents facteurs de calcification des artères [2].

L’augmentation du produit phosphocalcique et une diminution des molécules inhibitrices de la calcification sont les principaux facteurs de calcification au cours de la calciphylaxie.

I.2.1.1 augmentation du produit phosphocalcique [1, 2, 3, 11, 12,].

Il est généralement considéré comme facteur de risque lorsqu'il est supérieur à cinq million de moles par litre (5mmol/L) ou à soixante-dix milles milligrammes par litre (7000 mg/l). Une formule mathématique spécifique a été proposée dans la calciphylaxie. Elle tient compte de la parathormone et des phosphatases alcalines.

Elle est égale à $2 \times (\text{Ca} \times \text{P-5}) \times \text{phosphatases alcalines (PAL)} \times \text{PTH/PTHN}$. La calcification survient lorsque l’augmentation du produit phosphocalcique atteint un seuil critique qui autoriserait la formation de cristaux.

I.2.1.2 diminution des molécules inhibitrices de la calcification

Le processus de calcification n'est pas seulement un phénomène passif du aux dépôts des cristaux de calcium et de phosphore mais un processus actif impliquant l'activité cellulaire et la synthèse des protéines spécifiques [11].

Les principales molécules inhibitrices impliquées dans la calcification sont la protéine matricielle G1a, la Fétuine, l'ostéopontine, l'anhydrase carbonique de type II et les Pyrophosphates. Parmi ces protéines, seules la MGP et la Fétuine A ont été identifiées dans la physiopathologie de la calciphylaxie [2, 13].

Matrix gla protéine

La MGP ; protéine de 84 acides aminés et de poids moléculaire entre 11 et 14 kDa a été identifiée pour la première fois en 1983. Elle est secrétée principalement par les chondrocytes et les cellules musculaires lisses des parois vasculaires [11]. La MGP n'est exprimée normalement que dans le cartilage, le muscle lisse, les vaisseaux normaux et dans les vaisseaux des plaques d'ACU. La MGP a pour rôle principal d'inhiber localement le développement des calcifications par inhibition directe de la précipitation de calcium. Elle fixe le calcium et le chélate sous la dépendance de la vitamine K [2]. Deux processus post-transcriptionnels sont nécessaires à la maturation et à l'activité « anti-calcification » de cette protéine une phosphorylation des résidus serine (3 sur 5) et une carboxylation vitamine K dépendante des résidus glutamate (5 sur 9) [11]. Plusieurs mécanismes peuvent expliquer le potentiel inhibiteur de la MGP :

- Inhibition de la précipitation de l'hydroxyapatite par chélation du calcium au niveau des résidus glutamate
- Augmentation de la clairance du calcium et du phosphore par formation de complexes circulants
- Masquage des sites de nucléation par liaison à l'élastine
- Inhibition de la différenciation osseuse des cellules

L'inhibition de la carboxylation par les anti-vitamines K (AVK) pourrait également expliquer la fréquence et l'extension des calcifications sous AVK. Des souris mutées développaient souvent des calcifications artérielles anormalement importantes et précoces au niveau du média. Ceci aboutissait au décès précoce de l'animal, dans les deux mois par rupture de l'aorte calcifiée [11].

LA FETUINE-A (a2-Heremans-Schmid Glycoprotein)

Puissant inhibiteur des dépôts calciques, la Fétuine-A est une glycoprotéine ubiquitaire synthétisée par le foie. C'est également une protéine négative de l'inflammation. C'est ainsi qu'elle est souvent diminuée au cours des états d'inflammation aiguë ou chronique. La Fétuine-A représente 50 % du pouvoir inhibiteur de la cristallisation sanguine [2, 13]. Selon un modèle expérimental, des souris privées de Fétuine-A développaient des calcifications extra-osseuses surtout en présence de vitamine D [13]. Sous l'action de certaines particules solubles appelées calciprotéines, la Fétuine-A inhibe la précipitation du produit phosphocalcique par son pouvoir aboutissant à une dissolution des cristaux d'hydroxyapatite déjà formés. Ces "calciprotéines" sont composées de Fétuine-A, de calcium et de phosphore. Elles assurent le transport et l'élimination des dépôts phosphocalciques insolubles des sites extra-osseux vers l'os ou le système réticulohystiocytaire [1, 2, 14].

Dans la physiopathologie de l'ACU, il est difficile d'apprécier le rôle exact d'un déficit local ou général de ces protéines. Chez les patients insuffisants rénaux en particulier hémodialysés, les taux bas de Fétuine-A associé au syndrome inflammatoire constituent un facteur prédictif de calcifications [2, 12]. Un déséquilibre entre molécules inhibitrices et activatrices est concevable chez l'insuffisant rénal, et ceci d'autant qu'il existe une protéinurie importante [12, 14, 15]. L'hypoprotidémie et la fuite glomérulaire excessive de ces protéines inhibitrices de la calcification pourraient expliquer les lésions de calcifications chez les patients insuffisants rénaux. Ainsi, il a été constaté chez le patient lupique non dialysé et présentant des calcifications des tissus mous la présence d'un syndrome néphrotique de façon significativement plus fréquente par rapport au groupe sans calcifications [16].

I.2.1.3. Autres facteurs de calcification

Chez le patient insuffisant rénal chronique, de nombreux d'autres facteurs sont impliqués dans la physiopathologie de la calcification tels que la Vitamine D et la transformation ostéoblastiques des cellules du média.

➤ La Vitamine D

La vitamine D intervient également dans le mécanisme physiopathologique de la calcification. La forme active de la vitamine D ou calcitriol augmente l'absorption intestinale du calcium et de ce fait augmente le taux de calcium sanguin ionisé. Il en résulte une baisse de la sécrétion de PTH, une diminution de l'excrétion urinaire de phosphore et une augmentation du produit phosphocalcique. Au niveau cellulaire, la vitamine D inhibe la sécrétion autocrine et paracrine de la PTH related proteins (PTHrP). Cette protéine a des propriétés anticalcifiantes par le biais de son récepteur PTH1R qui est activé par la PTHrP et la PTH. L'action calcifiante de la vitamine D résulte d'un phénomène combiné d'une inhibition de la sécrétion de PTHrP et d'une baisse de l'activation du PTH1R [2].

➤ Cellules ostéoblastiques

L'ostéoprotégérine (OPG) qui est un inhibiteur de la différenciation ostéoclastique est souvent impliqué dans la physiopathologie de la calciphylaxie [35,37]. Elle maintient l'équilibre de la balance accrétion-résorption osseuse en limitant la calcification vasculaire et favorisant l'accrétion osseuse.

Chez l'insuffisant rénal comme chez le patient atteint d'hyperparathyroïdie primaire, l'OPG est considéré comme un facteur supplémentaire de calciphylaxie. Des dépôts de calcium sous forme cristallisée retrouvés dans les corps apoptotiques sont dus à la pénétration et la concentration du calcium dans la cellule mourante mais le lien de causalité entre la mort cellulaire et les dépôts de calciques n'est pas bien élucidée [2, 12, 15]. La figure, suivante, illustre les différents facteurs impliquant dans la physiopathologie de la calciphylaxie.

PHYSIOPATHOLOGIE

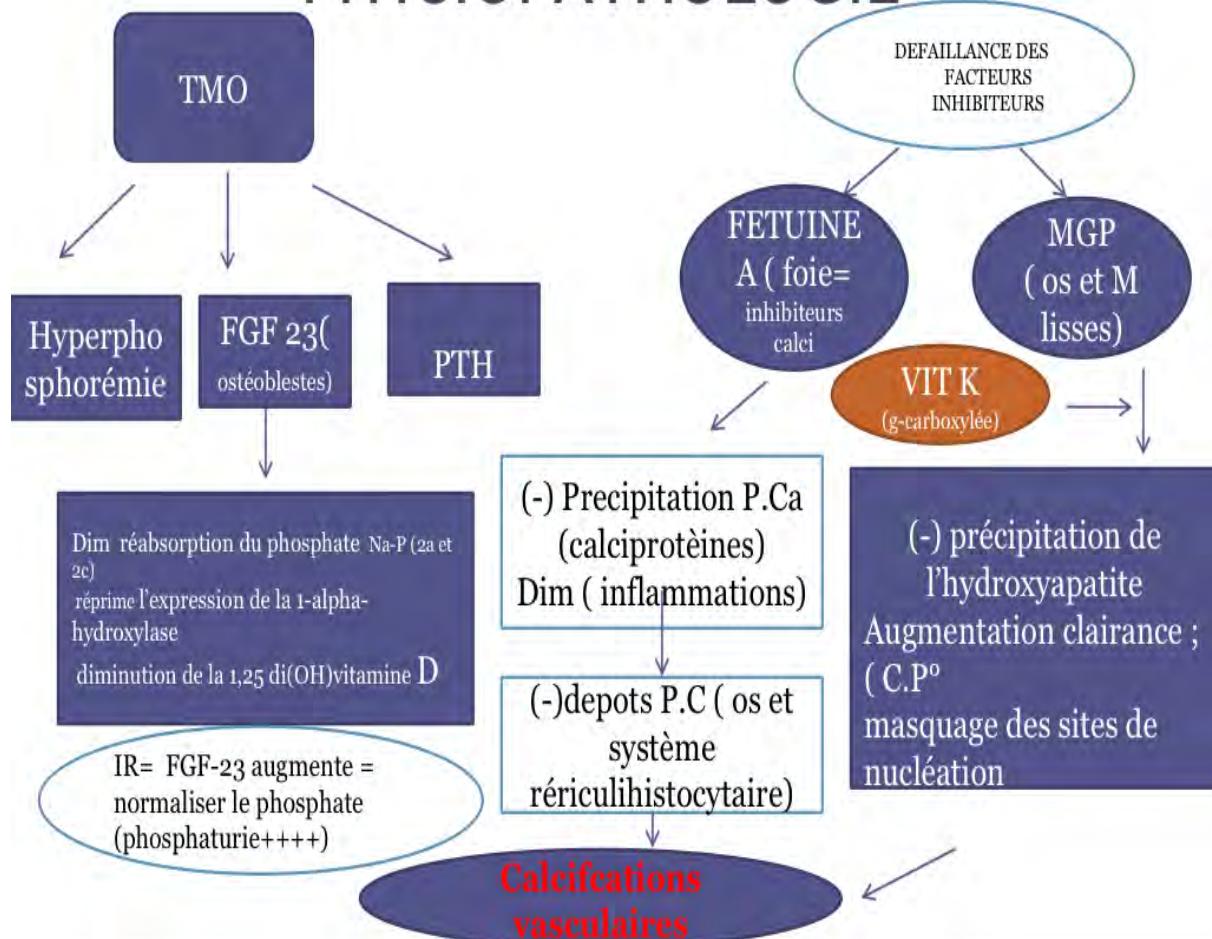


Figure 2:récapitulatif du mécanisme des calcifications vasculaires. [1, 2, 12,15].

I.2.2 THROMBOSE ET L'INFARCTION DE L'ORGANE

Dans l'artériopathie calcifiante urémique, différents facteurs semblent contribuer à la thrombose. On distingue ainsi les anomalies de débit (choc, épisodes hypotensifs à répétition, compression et l'obésité intervient également) et de contenu (états d'hypercoagulabilité, la baisse de l'activité de la protéine C et S, le cryofibrinogène et les CIVD [2,12, 15]. Théoriquement le phénomène de calcification chez l'IRC passe par deux étapes successives : la phase de calcification et la phase de thrombose [1].

I.2.2.1 Phase de calcification

C'est une phase silencieuse où le phénomène progressif conduit à l'obstruction de la lumière de vasculaires par accumulation d'hydroxyapatite de calcium dans les médias des artères de petit calibre et des artéioles. Elle entraîne l'épaississement de l'intima et le rétrécissement de la lumière vasculaire par perte du tissu conjonctif. Cette phase survient généralement sur un terrain prédisposé comme l'indique la figure 3.

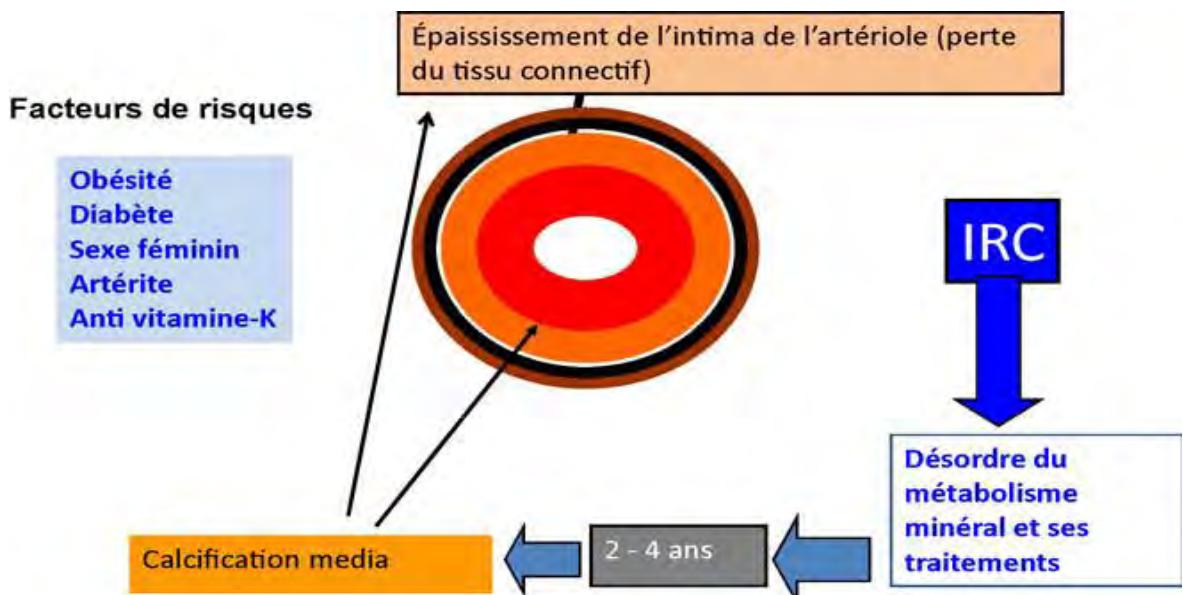


Figure 3: phase d'épaississement et de d'obstruction vasculaire [1].

I.2.2.2. Phase de thrombose

Cette phase est bruyante aboutissant à l'infarctus des tissus sous cutanés. Ceci est dû à l'action combinée de la baisse du débit sanguin, des troubles de la coagulation et des traumatismes locaux (cf. figure 4).

Phase II = Obstruction vasculaire aiguë

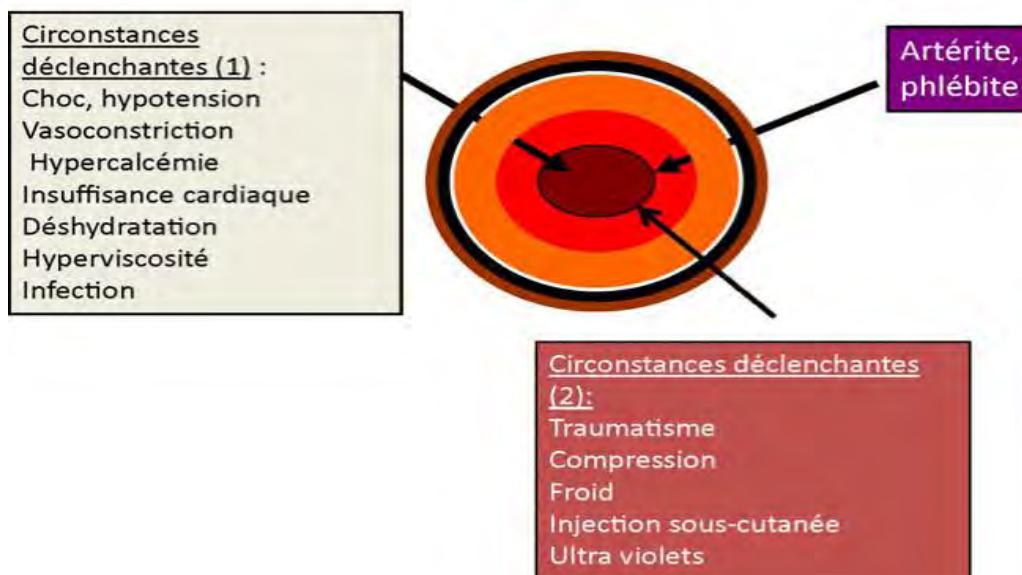


Figure 4: schéma illustratif de la phase d'obstruction vasculaire [1].

Des cas de calciphylaxie ont été notés chez des patients à fonction rénale normale. Elles sont liées principalement aux traitements AVK, à l'hypercalcémie par hyperparathyroïdie primaire, aux maladies inflammatoires chroniques comme la Polyarthrite rhumatoïde [1].

II. DIAGNOSTIC

II.1 DIAGNOSTIC POSITIF

II.1.1. SIGNES CLINIQUES

Les facteurs favorisants de survenue sont les états de choc, les épisodes hypotensifs induits par l'hémodialyse, la compression des tissus atteints [1, 2]. Les signes cliniques sont dominés par les manifestations cutanéo-muqueuses.

⊕ **Manifestations cutanéo-muqueuses** : Ils évoluent en deux phases :

- La phase de début : elle est caractérisée par la survenue soit de :
 - Nodosités graisseuses douloureuses ;
 - Lésions livedoides infiltrées et douloureuses ;
 - Ou des ulcérations à tendance nécrotique.

Ces lésions sont souvent bilatérales.

Des lésions maculeuses cyaniques ou livédoïdes reposant sur un socle hypodermique dur avec nécrose centrale peuvent, également, exister.

La figure 5 indique une nodosité sous cutanée douloureuse chez une patiente présentant une calciphylaxie.



Figure 5: schéma d'une nodosité graisseuse [1].

• La phase d'état

Elle est caractérisée par l'apparition progression des lésions d'ulcérations et de nécroses. Il s'agit de lésions localisées préférentiellement dans les régions adipeuses et le plus souvent bilatérales. Les atteintes distales des membres inférieurs sont les plus fréquentes [2, 17]. Elles sont retrouvées dans environ 90% des patients, mais peuvent se produire sur les mains, les doigts, la langue, le tronc, l'abdomen, les fesses, et le pénis. Les atteintes thoraco-abdominales sont plus graves notamment les localisations mammaires qui peuvent mimer un cancer inflammatoire. La figure 6 illustre les différentes localisations des lésions au cours de la calciphylaxie.



Figure 6 : illustration des différentes localisations des lésions au cours de la calciphylaxie [1, 2,3, 18,19].

Autres manifestations cliniques

➤ Signes musculaires

Les signes cutanés s'accompagnent souvent des signes neuromusculaires.

Ceux-ci peuvent même, dans de rares cas précéder les lésions cutanées. Il s'agit principalement d'une atteinte des muscles intercostaux, pectoraux, deltoïdes, psoas-iliaques, quadriceps et les tibiaux antérieurs.

Ces principaux signes musculaires peuvent être :

- Une douleur musculaire de type neuropathique ;
- Une myopathie ou une rhabdomyosite, dues à la présence de dépôts calciques dans les sarcolemes des muscles striés squelettiques ;
- Une atrophie musculaire ;
- Une faiblesse musculaire ;
- Une sensibilité anormale et une myosite.

➤ Signes cardiovasculaires

En dehors des atteintes des artères de moyen et de petit calibre, des calcifications valvulaires et intracardiaques sont rencontrées chez les patients hémodialysés présentant des lésions de calciphylaxie. L'atteinte des gros vaisseaux et de la valve aortique est rarement retrouvée dans la calciphylaxie.

Par ailleurs il a été noté un développement paradoxal de thromboses après administration de warfarine chez des patients suivis pour MRC. Ceci est essentiellement lié à la diminution très précoce du taux plasmatique des substances anticoagulantes vitamine K dépendantes, en particulier de la protéine conduisant à un état d'hypercoagulabilité [20].

➤ Manifestations abdominales

La péritonite sclérosante calcifiante est également décrite au cours de la calciphylaxie avec calcifications intra-abdominales d'étiologies souvent incertaine. Plusieurs éléments ont été incriminés dans la péritonite sclérosante

calcifiante comme : la solution tampon d'acétate, le liquide de dialyse péritonéale, le processus de stérilisation, la Chlorhexidine et le désordre de la balance calcique [19,31].

II.1.2. SIGNES PARACLINIQUES

Signes biologiques :

Il n'existe aucun signe biologique de calciphylaxie. Les explorations biologiques permettent de rechercher:

- Les anomalies du métabolisme phosphocalcique (calcémie corrigée, phosphorémie, PTH, vitamine D)
- Les facteurs prothrombotiques: protéines C et S, anticorps anti phospholipides, anticardiolipine, anti-b2 glycoprotéine 1, d'un anticoagulant circulant, cryoglobulinémie, cryofibrinogène)
- Une insuffisance rénale si elle n'est pas connue

Cependant ces anomalies peuvent être absentes dans certains cas [22]

Signes radiologiques

Les explorations radiologiques ne sont pas systématiques dans le diagnostic de la calciphylaxie. Elles permettent cependant, de mettre en évidence et de façon indirecte la présence de calcification des artères hypodermiques des tissus mous. La scintigraphie osseuse au Technétium semble être l'examen le plus rentable notamment en termes de sensibilité mais n'a pas été correctement évalué jusqu'à présent [23,24].

Peuvent être également réalisées :

- une échographie doppler artérielle des membres inférieurs à la recherche des calcifications au niveau des jambes.
- une exploration hémodynamique par mesure des pressions d'orteil surtout en cas d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs associée

- Une radiographie standard des tissus nous pouvant montrer des calcifications en réseau ou en mailles (cf figure suivante)



Figure 7: Image radiologique des calcifications osseuses [1]

La recherche de calcifications valvulaires par l'échographie doppler Trans thoracique (ETT) doit être systématique.

Signes histologiques

La biopsie cutanée avec examen histologique constitue le gold standard du diagnostic de calciphylaxie. Elle met en évidence des dépôts calciques à la coloration spécifique de Van Kossa. Elle est parfois rendue impossible ou discutable vue l'aggravation des lésions à l'endroit de la biopsie surtout si les lésions ne sont pas encore ulcérées [2]. Elle peut être juste pratiquée en bordure de la zone de nécrose.

La biopsie cutanée met en évidence :

- Une réduction de la lumière des artéries avec augmentation de l'épaisseur de la paroi artérielle ;
- Une importante calcification segmentaire ou circonférentielle de la région sous-intimale ;
- Une hyperplasie intime atrophique des cellules musculaires lisses ;
- Une thrombose entraînant un infarctus cutané dans la région centrale de la plaque
- Une calcification extravasculaire secondaire [1, 2, 23,25].

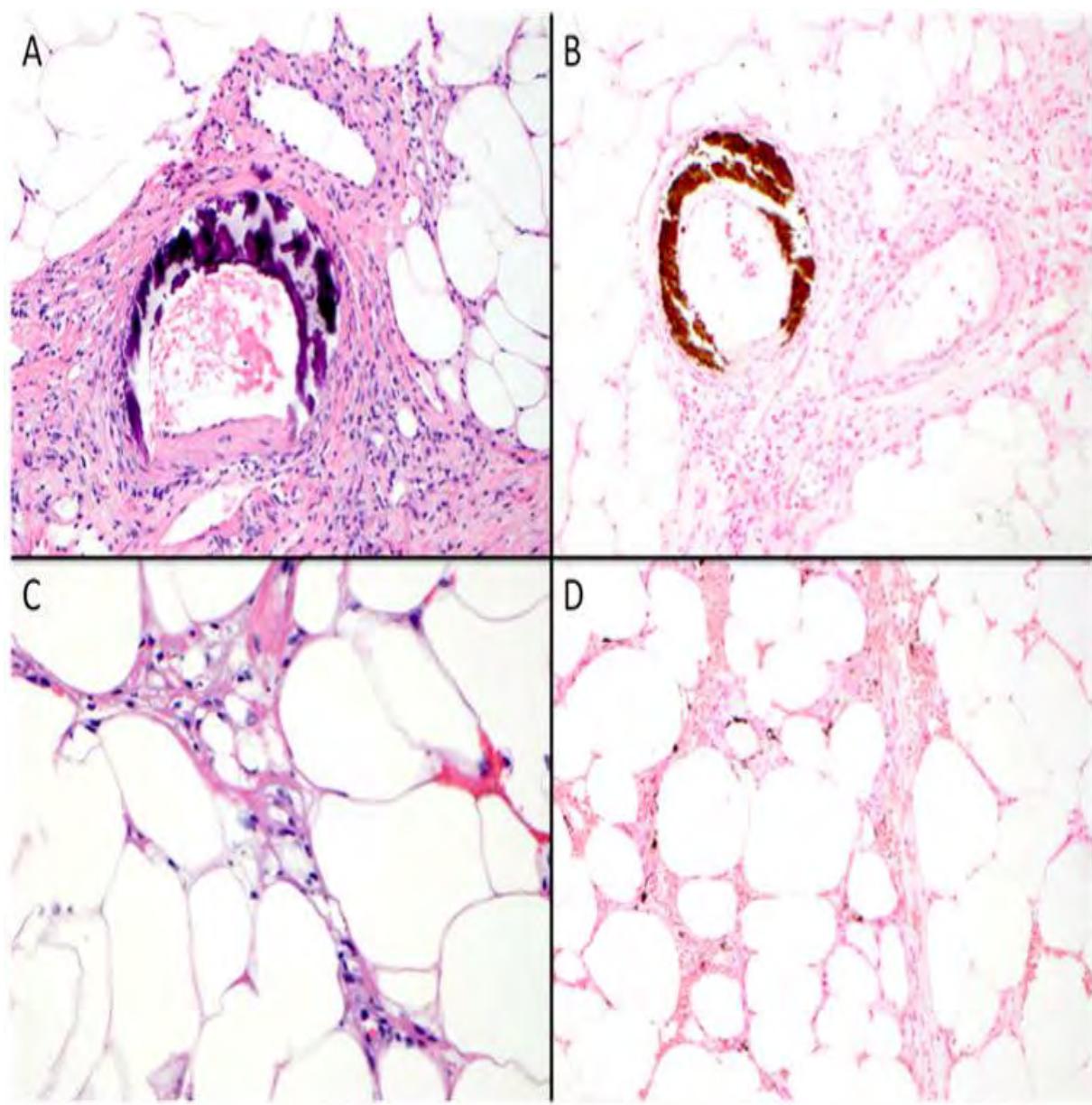


Figure 8: histologie d'une calciphylaxie associée à des lésions de panniculite :
Panniculite de la graisse sous-cutanée (A et B), présence de dépôts subtils de calcium(C), dépôts interstitiels de calcium à la coloration de Von Kossa, (D) [3].

II.2. DIAGNOSTCDIFFERENTIEL

La calciphylaxie est à différencier des autres causes de nécroses cutanées, associées éventuellement à une livedo [1, 2].

II.2.1. La Cryoglobulinémie [25,26, 27]

Diagnostic clinique :

Le diagnostic de la cryoglobulinémie repose sur la triade clinique purpura–arthralgies–asthénie [27]. Toutefois, de nombreuses autres atteintes viscérales peuvent survenir, touchant particulièrement le système nerveux (vascularite cérébrale) et les reins.

❖ Les manifestations cutanées

Elles sont les plus fréquentes et sont souvent déclenchées par l'orthostatisme, les efforts prolongés, l'exposition au froid, voire un traumatisme. Souvent révélatrices et intermittentes, elles surviennent volontiers au cours des périodes hivernales :

- Le purpura vasculaire: infiltré, non prurigineux d'aspect pétéchial ou papulaire. Rarement nécrotique, évoluant par poussées, précédé de sensations de brûlure. Il est déclenché par orthostatisme, froid, effort prolongé, traumatisme et laissant une hyperpigmentation brunâtre.
- L'ulcère supra malléolaire : récidivant
- Le livedo reticularis actif, majoré par froid
- Le syndrome de Raynaud pouvant se compliquer d'ulcérations digitales ou d'une vascularite urticarienne non prurigineuse.



Figure 9: schéma des lésions purpuriques de la cryoglobulinémie [27].

❖ ***Les manifestations rhumatismales.***

Il s'agit principalement d'arthralgies touchant les mains, les poignets et les genoux, plus rarement les chevilles ou les coudes, bilatérales et symétriques, non déformantes et non migratrices. Intermittentes et souvent inaugurales, elles sont retrouvées chez 50 à 83% des patients

❖ ***Les manifestations neurologiques.***

Les manifestations neurologiques sont présentes chez 9 à 45% des patients. Le tableau clinique le plus fréquent est celui d'une polyneuropathie sensitive ou sensitivomotrice touchant près de 80% des cas des patients atteints de cryoglobulinémie.

Les troubles sensitifs superficiels avec douleurs et paresthésies initialement asymétriques puis secondairement symétriques sont les premiers symptômes.

Le déficit moteur distal touchant les loges antéro-externes des membres inférieurs survient plus tardivement, après de nombreuses années

❖ ***Les manifestations rénales.***

Les néphropathies glomérulaires membranoprolifératives sont rapportées chez 2 à 50% des patients et associées dans plus de 80% des cas à une cryoglobulinémie de type II IgM.

D'autres manifestations sont possibles :

- ❖ **Générales** (fièvre inexpliquée ou AEG) ;
- ❖ **digestives** (hépatomégalie, splénomégalie, douleurs abdominales pseudo-chirurgicales, hémorragies digestives),
- ❖ **cardio-pulmonaires** (toux sèche, dyspnée d'effort, hémoptysies, épanchements pleuraux, péricardite, IDM par vascularite coronaire, insuffisance cardiaque)
- ❖ **oculaires** (conjonctive, occlusion veineuse rétinienne) etc...

Signes paracliniques:

Les explorations biologiques peuvent mettre en évidence :

- Une positivité des cryoglobulines supérieures à 50 mg/dL
- Une insuffisance rénale ou stigmates d'atteintes glomérulaires
- Anémie, pseudo hyper (leucocytose, thrombocytose, macrocytose globulaire)
- Un syndrome inflammatoire biologique non spécifique
- Une élévation des transaminases hépatiques
- Une hypergammaglobulinémie monoclonale EPS et IEPS à 37°
- Un facteur rhumatoïde positif (IgM anti IgG) avec une diminution précoce C1q, C2, C4, CH50 alors que les C3, C5, C9 restent normaux.

La biopsie cutanée montre des lésions de vascularite leucocytoclasique des vaisseaux de petits calibres avec infiltrat inflammatoire monocytaire autour des vaisseaux et la présence de thrombi endovasculaires.

La biopsie musculaire met en évidence des lésions axonales associées à un infiltrat inflammatoire périvasculaire lymphocytaire et thrombi endovasculaires sans nécrose ni granulome

II.2.2. La nécrose cutanée induite par les anti-vitamines K (AVK)

Les nécroses cutanées sont des complications rares des traitements anticoagulants oraux par anti vitamine K (AVK).

Elles surviennent approximativement chez 1 patient sur 1000 à 10 000. Les lésions sont précédées de paresthésies, de douleur et/ou d'une sensation de froid. Ces lésions cutanées surviennent le plus souvent 3 à 10 jours après le début du traitement. Le tableau clinique est celui d'un érythème bien délimité avec apparition en 24 heures plus tard des pétéchies et des vésicules hémorragiques en bordure de la lésion.

Les zones adipeuses sont le plus souvent atteintes tels que les cuisses, les fesses, les seins et l'abdomen. Chez l'homme, l'atteinte génitale est classique.

Des cas de nécrose mammaire sous AVK ont été décrites chez des patientes mises sous AVK comme schématisée sur la figure10.



Figure 10: schéma d'une nécrose mammaire induite par les AVK [28]



Figure 11: Nécrose cutanée diffuse après administration de warfarine [17].

II.2.3. Autres diagnostics différentiels

Les différents diagnostics différentiels de la calciphylaxie sont indiqués dans le tableau 1.

Tableau I: récapitulatif des différentes affections minant une calciphylaxie [3].

Pathologies dermatologiques	Pemphigoïde bulleuse Erythème noueux Pyoderma gangrenosum
Vascularites	Vascularite leucocytoclasique Lupus érythémateux disséminé Granulomatose de Wegener Périartérite noueuse Cryoglobulinémie
Nécroses cutanées	Nécrose cutanée induites par les AVK Déficit en protéine C, S Syndrome catastrophiques antiphospholipides Emboles de cholestérol Endocardite subaiguë d'Osler CIVD
Atteintes artérielaires	Artérite athéromateuse

II.3. DIAGNOSTIC DE GRAVITE [1,2]

L'évolution de la calciphylaxie est souvent sévère avec un taux de mortalité estimé environ à 60%. La gravité de la calciphylaxie est généralement liée au terrain (obésité, diabète, artérite), à la zone atteinte, à l'étendue des lésions mais également au délai de prise en charge. Le pronostic est plus sévère si la lésion est localisée au niveau de l'abdomen qu'au niveau des membres.

Les principales complications sont :

- Amputations multiples
- Dénutrition sévère
- Septicémie
- Décès survenant le plus souvent dans un tableau de septicémie.

II.4. DIAGNOSTIC ETILOGIQUE

L'étiologie réelle de la calciphylaxie est non connue. Cependant de nombreux facteurs de risques ont été identifiés. Le tableau II résume les différents facteurs de risque identifiés au cours de la calciphylaxie

Tableau II: facteurs favorisants la survenue de calciphylaxie[3].

Facteurs liées à la MRC :	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hyperphosphatémie, ▪ produit phosphocalcique élevé ▪ hypocalcémie, ▪ hyperparathyroïdie ▪ carence en vitamine D.
Facteurs démographiques	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Age : 5e décennie de la vie ▪ Genre : rapport F/M=2/1 ▪ Race Blanche++
Facteurs liés aux comorbidités	<ul style="list-style-type: none"> ▪ diabète sucré ▪ obésité : facteur de risque pour calciphylaxie proximales ▪ maladies auto-immunes : lupus érythémateux disséminé, syndrome des anticorps anti-phospholipides, artérite temporale, polyarthrite rhumatoïde. ▪ Hypercoagulabilité: thrombophilie héréditaire et acquis une déficience en protéine C et protéine S, l'antithrombine III, une déficience, cryofibrinogenémies Syndrome des anticorps anti phospholipides ▪ hypo albuminémie
Facteurs liés à la thérapeutique	<ul style="list-style-type: none"> ▪ supplémentation en Calcium, ▪ chélateurs de phosphate à base de calcium, ▪ vitamine D active, la warfarine, les corticostéroïdes, ▪ Thérapie de fer, ▪ les traumatismes liés à l'insuline ou l'héparine injections sous-cutanées ▪ durée de la dialyse de plus de 6-7 ans

III. TRAITEMENT

III.1 TRAITEMENT CURATIF

III.1.1 Buts :

Les buts du traitement sont de:

- Améliorer l’oxygénation tissulaire
- Ralentir les phénomènes de calcification
- Traiter la douleur et les ulcérations
- Favoriser la cicatrisation des lésions
- Eviter et traiter les complications

III.1.2. MOYENS ET INDICATIONS

Il n’existe pas de recommandations officielles pour la prise en charge de la calciphylaxie. Globalement le traitement repose sur une approche multidisciplinaire comprenant un trainement local des nécroses et un traitement spécifique [29].

III.1.2. 1.Traitemen local des nécroses

Il consiste à lutter contre l’hypoxie locale induite par l’occlusion vasculaire d’une part et à la détersion des zones nécrosées d’autre part mais il reste souvent un sujet controversé.

Oxygénothérapie hyperbare (OHB)

Rapportée dans certaines séries, l’oxygénothérapie hyperbare est une modalité thérapeutique visant à administrer de l’oxygène par voie respiratoire grâce à une pression supérieure à la pression atmosphérique standard [30].

Elle est définie comme l’inhalation d’oxygène pur (O₂ à 100 %) par un sujet placé dans un caisson d’acier ou de polymère, à des pressions supra-atmosphériques (1,5 à 3 ATA).

C'est un traitement qui est également utilisé de façon occasionnelle dans les ulcères ischémiques de l'artéritique pour faciliter la cicatrisation [1,2].

L'oxygénotherapie hyperbare est essentiellement indiquée au cours de la calciphylaxie s'il n'existe pas d'hyperparathyroïdie majeure ou que la parathyroïdectomie a été réalisée et que les ulcères continuent à évoluer.

Des séances de 90 minutes, cinq jours par semaine pendant quatre à huit semaines sont utilisées en moyenne[2, 31, 32].



Figure 12: schéma de chambre d'oxygénéation hyperbare [30].

✚ Greffe cutanée en pastilles

Certains auteurs préconisent la greffe de peau au cours de la calciphylaxie. La greffe cutanée en pastilles consiste à réaliser des greffes de kératinocytes autologues obtenus par culture in vitro à partir de biopsie cutanée.

Des pastilles cutanées de 0.5cm sont prélevées au bistouri après anesthésie au Xylocaïne et déposées sur les surfaces ulcérées de façon non jointive.

Les kératinocytes sont fixés sur un tulle gras et maintenus par un pansement primaire de silicone puis recouverts d'un pansement gras secondaire changé trois fois par semaine. C'est une technique visant à réduire voire supprimer les douleurs en favorisant la cicatrisation des lésions ulcérées [33].

Débridement cutané

Selon l'extension et la profondeur de la nécrose, le débridement cutané peut être soit chirurgicale ou mécanique et autolytique. La détersión chirurgicale permet d'améliorer la survie en diminuant au maximum le risque de complications par surinfection des zones nécrotiques.

Les objectifs du débridement chirurgical sont de contrôler l'exsudat, de prévenir l'infection, de faciliter la guérison des plaies et de maintenir le lit de la plaie dépourvu de dévitalisation de tissus nécrosés [3]. Il consiste à réaliser des exérèses cutanées jusqu'au fascia et la plaie d'excision est mise sous pression négative locale «thérapie sous vide» pendant au moins 6–10 jours.

Cette procédure reste encore controversée dans le traitement de la calciphylaxie.

La maggothérapie

La maggothérapie ou asticothérapie est une méthode utilisée depuis des années dans le débridement et la guérison des plaies. Des asticots déposés sur les lésions nécrosées agissent sur la fibrine et la nécrose et permettent ainsi une réduction des tissus nécrosés de 10 à 15 g par jour [22].

Leur utilisation est souvent associée à la prise orale de Pentoxyfilline (800mg/j).



Figure 13: Illustration d'une lésion nécrotique de la jambe traitée par maggothérapie[22]

III.1.2. 2. Traitement spécifique

Le traitement général vise essentiellement à maîtriser le produit phosphocalcique et de diminuer au maximum le taux de PTH plasmatique. Les taux sériques de calcium et de phosphore doivent être maintenus dans les fourchettes de la normale et le taux de PTH entre 2 et 9 fois la normale.

Le traitement des troubles minéralo-osseux constitue la règle d'or.

III.1.2. 2. 1. Traitement de l'hypocalcémie

La supplémentation en calcium est primordiale et habituelle dans le traitement de la maladie rénale chronique. Cependant au cours de la calciphylaxie, cette supplémentation est souvent supprimée et l'hypocalcémie est corrigée en hémodialyse. Ceci permet de mobiliser le calcium cristallisé ou en voie de cristallisation dans les tissus[2]. Les fréquences de dialyse peuvent être augmentées de trois à cinq séances par semaine en diminuant progressivement la concentration de calcium dans le dialysat de 0,5 mEq/L pour atteindre une concentration finale comprise entre 1,0 et 1,5 mEq/L.

III.1.2. 2. 2. Traitement de l'hyperphosphatémie

Le traitement de l'hyperphosphatémie repose sur le stade de l'IRC, des pathologies, des thérapeutiques associées, et de la tolérance du produit.

- Régimes Diététiques**

La restriction protidique est l'une des premières mesures à envisager en cas d'hyperphosphatémie chez l'insuffisant rénal chronique. Différentes protéines alimentaires constituent la principale source de phosphate.

Chez le patient dialysé, le régime normalement conseillé doit assurer un apport protidique entre 1 et 1,2g/kg/j et au moins 35 kcal/kg/j, soit 800-1400mg de phosphate environ.

Chez les patients dialysés, 1000 à 1200mg de phosphate sont éliminées par semaine et par séance de dialyse. Les aliments les plus riches en phosphore sont le laitage, la volaille et les fromages.

- **Chélateurs du phosphore**

Chez le patient urémique, l'objectif du traitement médical de l'hyperphosphatémie consiste à maintenir le taux plasmatique de phosphate en dessous de 1,78mM et le produit phosphocalcique à des valeurs inférieures à 4,4mmol²/litre². L'utilisation des chélateurs de phosphore permet de:

- Corriger l'acidose métabolique et d'améliorer l'activité de la 1-25 hydroxylase et la synthèse de Calcitriol;
- Corriger l'hypocalcémie et contribuer à la prévention l'hyperparathyroïdie secondaire et l'ostéomalacie;
- Maintenir la balance calcique neutre ou positive.

On distingue ainsi les chélateurs calciques et les chélateurs non calciques.

Au cours de la calciphylaxie, les chélateurs à base de calcium sont souvent évités de même que ceux à base d'aluminium (liée à la toxicité à long terme).

Les chélateurs non calciques comme le Selevamer sont favorisés.

Comportant de multiples amines séparées par des carbones, le carbonate de Selevamer ne contient pas de métaux lourds et ne subit aucune absorption.

Contrairement aux chélateurs de phosphate calciques, l'utilisation de Selevamer réduit l'incidence des épisodes hypercalcémiques. L'hémodialyse quotidienne avec des bains de dialyse pauvres en calcium est également utilisée dans le traitement de l'hyperphosphatémie pour majorer la clairance du phosphore.

III.1.2. 2. 3. Traitement de l'hyperparathyroïdie [2, 3]

Le traitement de l'HPT au cours de la calciphylaxie est controversé.

- **Vitamine D**

L'utilisation de vitamine D per os a été proposée dans de petites séries mais à cause des effets procalcifiants, elle peut majorer la calcification artérielle chez le patient hémodialysé.

Des cas d'artériopathie calcique ont été notés chez des patients traités par l'utilisation combinée de carbonate de calcium et de vitamine D [2, 23].

- **Calcimimétiques**

Le Cinacalcet est indiqué dans l'ACU pour contrôler le métabolisme phosphocalcique de l'insuffisant rénal. Le Cinacalcet constitue une alternative intéressante de la parathyroidectomie pour contrôler l'hyperparathyroïdie et diminuer le produit phosphocalcique. La posologie quotidienne habituelle est de 30 mg mais qui peut être augmentée jusqu'à 180 mg.

- **Biphosphonates**

Les biphosphonates étaient utilisés chez quelques patients dialysés. Leur efficacité semble peu prometteur vue son élimination par la dialyse. Bien que contre-indiqué en cas d'IRCT, le Pamidronate en association avec le Cinacalcet est utilisé dans certaines séries [34]. Il est administré à raison de 15 à 90mg durant la dernière heure de dialyse [1].

- **Thiosulfate de sodium (TSS)**

Le TSS est un antioxydant majeur qui agit sur les radicaux oxygénés et exerce une action vasodilatatrice locale par interaction avec la synthèse endothéliale de monoxyde d'azote. Son efficacité sur la douleur et sur la cicatrisation des lésions dans un délai de quelques jours à quelques semaines [35] est rapportée chez les patients dialysés mais également dans des cas de calciphylaxie non urémique [36]. 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 [37]. 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.

▪ **Parathyroidectomie(PTD)**

La PTD reste encore discutable ; des petites séries de patients montrent un effet bénéfique cependant d'autres patients développeraient des lésions de calciphylaxie après PTD [2, 3]. Une suppression du taux de PTH en dessous de 100 ng/mL est souvent à éviter en cas de calciphylaxie.

III.2 TRAITEMENT PREVENTIF

III.2.1. Prévention primaire

La prévention primaire consiste essentiellement à réduire les facteurs favorisants chez les patients à haut risque :

- Choc, hypotension, vasoconstriction
- Insuffisance cardiaque, infection,
- Hyperviscosité
- Traumatisme local, compression, injection
- Troubles de l'hémostase
- Produit phosphocalcique

III.2.2. Prévention secondaire:

Elle permet de supprimer le facteur déclenchant et de traiter les complications :

- Arrêt des sels de calcium et de vitamines D;
- Favoriser l'héparine sodique par rapport aux AVK;
- Arrêt des injections de vitamine K;
- Antibiothérapie prophylactique à large spectre selon l'évolution;
- HD quotidienne et optimale;
- Favoriser la perfusion tissulaire des lésions artérielles sténosantes;
- Assurer une nutrition parentérale optimale;
- Prévention des escarres ;
- Kinésithérapie de mobilisation.

DEUXIEME PARTIE :

Travail personnel

OBSERVATION CLINIQUE

I. OBSERVATION CLINIQUE

Il s'agissait de madame S.S, âgée de 62ans, d'origine sénégalaise et de race noire, ayant comme principaux antécédents une hypertension artérielle depuis 20 ans environ sous inhibiteurs de canaux calciques (Amlodipine 10 mg par jour) et inhibiteurs de l'enzyme de conversion (Captopril 150mg par jour)et une MRC au stade V diagnostiquée en 2012 et dont la néphropathie de base serait une néphroangiosclérose bénigne (NAS). Elle n'est ni asthmatique ni diabétique et n'a jamais subi d'intervention chirurgicale. Elle était admise au service de néphrologie le 10/ 03/ 16 pour œdèmes douloureux des membres inférieurs.

I.1 EXAMEN PHYSIQUE

L'interrogatoire révélait que la symptomatologie évoluait depuis environ à 2 mois avant son hospitalisation. Elle est marquée par la survenue progressive de placards érythémateux rougeâtres inflammatoires siégeant au niveau de la face latérale de deux cuisses. Ces placards étaient accompagnés d'œdèmes bilatéraux des membres inférieurs au début mous, légèrement sensibles au toucher, occupant les 2/3 inférieurs des jambes. Les œdèmes devenaient plus tard durs, très douloureux, douleurs intenses déclenchées par le moindre mouvement et entravant la mobilité. Deux semaines plus tard apparaissait une fièvre d'abord nocturne puis devenant permanente accompagnée de frissons sans sueurs. Cette symptomatologie a motivé une prise régulière d'antipyrétique à base de paracétamol soulageant légèrement. Ceci a nécessité une consultation dans un service de Dermatologie où un traitement antibiotique à base d'Amoxicilline – Acide Clavulanique été prescrit sans amélioration clinique. Devant la persistance de la symptomatologie, la patiente est hospitalisée dans le service de néphrologie du CHU Aristide Le Dantec pour explorations et poursuite de la PEC.

L'examen physique à l'admission trouvait une patiente consciente avec altération de l'état général stade III de l'OMS. Les muqueuses conjonctivales étaient pales. Elle présentait des œdèmes des membres inférieurs en poteau, bilatéraux, symétriques, dus, douloureux, inflammatoires remontant jusqu'aux cuisses sans bouffissure du visage. Il n'existe pas d'ictère, ni de cyanose, ni de pli de déshydratation, ni de pli de dénutrition.

Les constantes à l'admission étaient :

- PA à 160/90 mm Hg
- Température à 36°6 c
- Fréquence cardiaque à 88 battements/minute
- Fréquence respiratoire à 16 cycles/minutes
- Diurèse totale estimée entre 1200 et 1500cc/jour
- Taille 1m 68 cm
- Poids à 92 kg
- IMC à 32.6 (kg/m²)
- Bandelette urinaire montrait une (1) croix de protéine sans leucocyturie, ni hématurie, ni nitrite.

L'examen somatique trouvait :

- Un placard inflammatoire dermohypodermique avec aspect de peau d'orange centré par une zone de nécrose bilatérale et symétrique siégeant au niveau des faces latérales des cuisses (cf. figure 14)
- Un syndrome de néphropathie vasculaire
- Des escarres fessières de stade 3

Aucune adénopathie périphérique, ni de splénomégalie n'étaient mises en évidence. Les examens cardio-vasculaire, pulmonaire, neurologique, locomoteur, et gynécologique étaient normaux.



A : placard nécrosant de la cuisse surélevé par des zones de suppuration avec décollement de la peau



B : escarres fessières de grade 3

Figure 14: placards nécrotiques des cuisses associés à des escarres fessiers

I.2. EXAMENS PARACLINIQUES

Les explorations paracliniques trouvaient :

❖ **Sur le plan biologique :**

⊕ **Dans le sang :**

- Une anémie à 5,3 g/ hypochrome microcytaire à l'hémogramme. Les plaquettes et les leucocytes étaient normaux avec respectivement 370000/mm³ et 8600/mm³.
- Un syndrome inflammatoire biologique non spécifique (SIBNS) avec une protéine C-réactive (CRP) élevée à 291,5 mg/l et une VS à la 1ere heure à 46 mm
- Une IRCT avec une créatininémie à 121,7mg/l soit un débit de filtration glomérulaire à 4ml/min/1,73m² selon la formule de MDRD, et une urée à 2,82 g/l.
- Une calcémie à 82 mg/l avec une calcémie corrigée à 88 mg/l.
- Une hyperphosphatémie à 91,76 mg/l (2N valeur supérieure de la normale).
- Une augmentation de la parathormone intacte (PTH_i) à 201 pg /dl(3N)
- Une hyponatrémie à 126 mEq/l à l'ionogramme sanguin, avec kaliémie normale à 5,2 mEq/l, ainsi que la chlorémie à 91 mEq/l.
- Une hyperprotidémie à 83 g /l
- Une albuminémie à 31,2g/l
- Une glycémie à jeun à 0,99 g/l
- Un groupage sanguin rhésus= OO positif
- La recherche d'anticorps anti HIV était négative de même que la recherche d'antigène Hbs.

⊕ **Dans les urines**

L'exploration biologique des urines trouvait :

Une protéine des 24H (PU/24H) à 0,42g/24H sans autre anomalie du sédiment (leucocytes à 1108/mn, hématies à 820/mn avec quelques rares cellules épithéliales)

➤ **Sur le plan morphologique**

L'échographie des reins mettait en évidence des reins de taille réduite (rein droit= 88X46mm ; rein gauche= 87,9X50mm) avec une bonne différenciation parenchymo-sinusale sans dilatations des cavités pyélocalicielles.

La radiographie de face des cuisses ; du bassin et du rachis dorso-lombaire montraient des calcifications multiples sans signe d'ostéite (cf figure 15).

La radiographie pulmonaire de face montrait une cardiomégalie diffuse à point sus diaphragmatique avec un index cardio-thoracique à 0,67. Il existait également un syndrome interstitiel diffus bilatéral. Le cliché de profil retrouve des calcifications tout au long de l'aorte abdominale.



A ; calcifications de l'aorte abdominale



B : cardiomégalie diffuse associée à un syndrome interstitiel



C :

Figure 15: image radiographique de calcifications de l'aorte et des cuisses

L'électrocardiogramme (ECG) montrait un rythme sinusal régulier avec hypertrophie ventriculaire gauche systolique

L'échographie trans-thoracique réalisée à la recherche des calcifications cardiaques montrait une cardiomyopathie hypertensive avec insuffisance mitrale minime sans calcifications valvulaires retrouvées.

➤ **Sur le plan histologique**

La biopsie cutanée réalisée à j4 d'hospitalisation mettait en évidence :

- De nombreux dépôts calciques autour de la paroi des vaisseaux situés dans la partie superficielle de l'hypoderme
- Une nécrose circonscrite des tissus environnants
- Une réaction inflammatoire granulomateuse

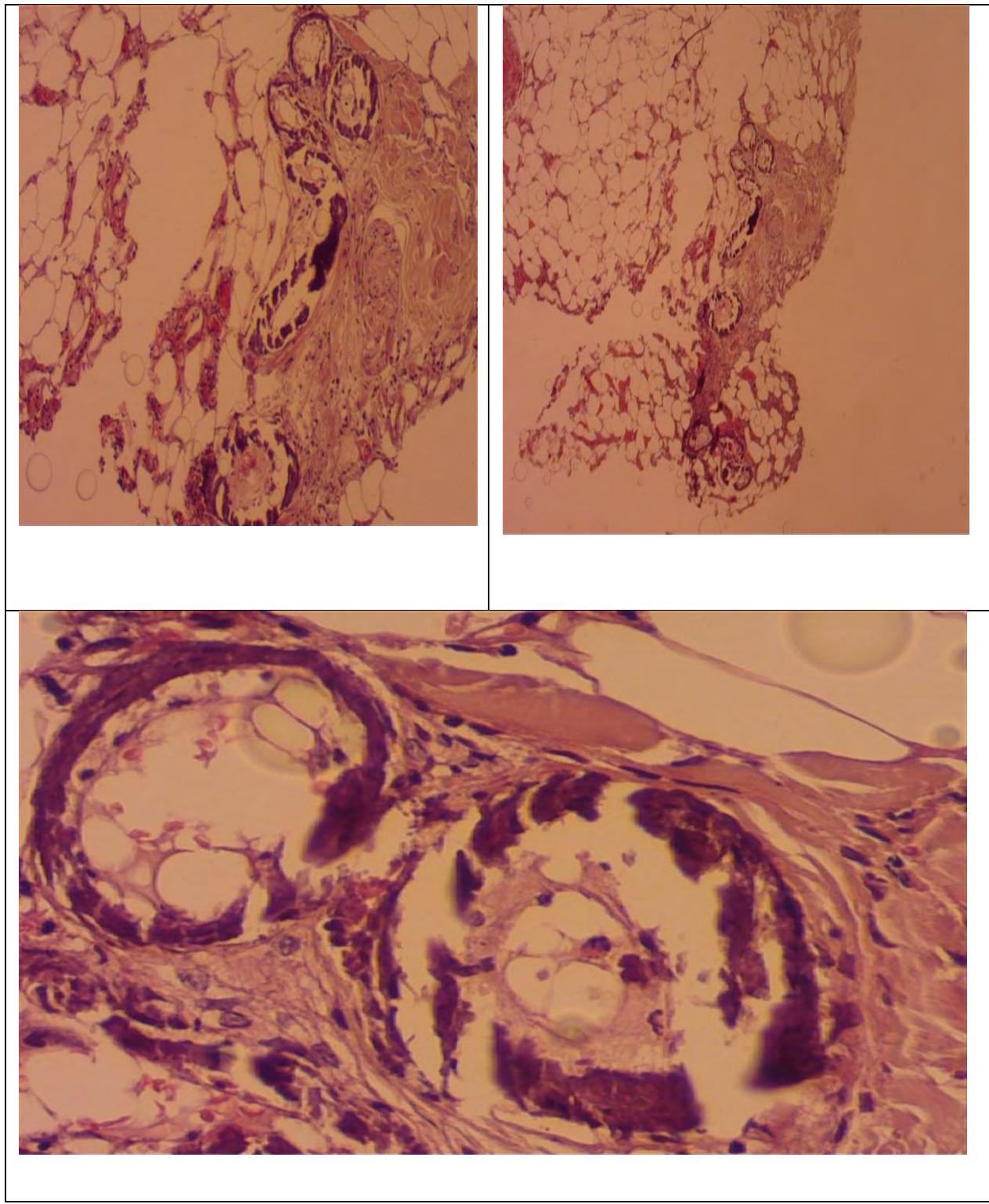


Figure 16 :image histologique de calcifications cutanées avec des dépôts calciques sous épiderme

La prise en charge comportait 2 volets :

- Un traitement symptomatique qui consistait aux soins locaux des lésions nécrotiques et des escarres. Une détersioration chirurgicale des lésions était envisagée mais non réalisée devant le refus de la patiente.
- Un traitement étiologique par la correction de l'hyperphosphorémie, la lutte contre la dénutrition et la prévention des complications de l'alimentation prolongé. Elle était mise en hémodialyse à raison de trois séances par semaine avec des bains de dialyse pauvre en calcium combinée à la prescription des chélateurs de phosphores (Renagel® 800mg trois fois par jour). Ce traitement comportait également une anticoagulation préventive à base d'HBPM et une nutrition parentérale.

L'évolution était marquée d'abord par l'altération profonde de l'état général (stade V de l'OMS) puis secondairement une surinfection des lésions cutanées. La patiente est décédée quelques jours plus tard d'une bactériémie à point de départ cutané.

Au total: il s'agissait d'une patiente de 66 ans, hypertendue connue depuis 20 ans environ et suivie pour une MRC au stade V par NAS bénigne hospitalisée pour placards dermohypodermiques chroniques inflammatoires des membres inférieurs associés à un syndrome de néphropathie vasculaire et chez qui le diagnostic de calciphylaxie associée à une surinfection cutanée a été retenu.

DISCUSSION

II. DISCUSSION IN MEMORIAM

La calciphylaxie est une complication rare et très grave de la MRC. L'incidence réelle est souvent sous-estimée car certaines lésions cutanées, parfois mineures et douteuses sont souvent non diagnostiquées. Malgré la prévalence élevée de la maladie rénale chronique en Afrique subsaharienne en particulier au Sénégal, l'incidence réelle de la calciphylaxie reste encore inconnue. A notre connaissance nous rapportons le premier cas sénégalais de calciphylaxie au CHU Le Dantec de Dakar.

II.1 Sur le plan épidémiologique

II.1.1 Prévalence générale:

La calciphylaxie est une pathologie relativement rare. Elle est estimée aujourd’hui, environ 1cas sur 1000 ou 1 cas sur 1500 par an chez les sujets atteints de MRC surtout traités par dialyse à partir de petites séries, et de quelques registres internationaux.

A l'échelle mondiale, elle est estimée entre 1- 4% de la population dialysée selon les études [1,2].

En Allemagne, 253 cas de calciphylaxie ont été enregistrés en 10 ans, soit un taux annuel estimé à 0,04% [4, 5,6].

Ce résultat est comparable à celui trouvé en Martinique où l'incidence de la pathologie sur la population mondiale est estimée à 5,47 cas par million d'habitants et par an [38].Duval dans son étude avait recensé 6 cas de calciphylaxie [2]. Ceci est comparable à celui retrouvé par Aubertin et Simon [39,40], supérieur à celui de BRUCHET [42] et largement inférieur à celui enregistré par Brunner en France [42].La plus grande série a été rapportée par Brunner qui a enregistré 56 cas de calciphylaxie en France entre 2005 et 2016.

Au Japon, en 2013, 1 /10 000 patients hémodialysés et par an présentaient une calciphylaxie [43]. En l'absence d'étude randomisée, de nombreux cas ont été recensés de façon isolée.

Ayse Serap dans son étude avait trouvé 6 cas de calciphylaxie en Turquie [44]. Un seul cas était enregistré en Inde [45].

En Afrique, l'incidence réelle de la calciphylaxie n'est pas connue et ceci est vraisemblablement liée au sous diagnostic et l'absence de registre nationaux de calciphylaxie. En Afrique noire comme au Maghreb, de nombreux cas isolés ont été publiés en Algérie[45], au Maroc [47] en Tunisie[43], au Bénin et au Nigéria [48]. Notre observation est la première dans la littérature sénégalaise.

II.1.2. AGE

L'âge de survenue de la pathologie est généralement aux alentours de 50 ans avec une nette augmentation de l'incidence avec l'âge [2, 38, 42]. Dans l'étude de Brunner en France, l'âge moyen trouvé était de 69,5 ans avec des extrêmes de 61 et 72 ans [42]. Ceci est inférieur à celui retrouvé en Finlande et largement supérieur à ceux retrouvés en Martinique et dans la plupart des études françaises. **Isoherranen, Aoun, Trost, Gbaguidi** rapportaient respectivement un âge moyen de 71 ans, 59,7 ans, 60,5 ans et 62 ans[2,39,38, 49].

Dans les cas rapportés isolément; l'âge de survenue est entre 38 et 71 ans.

Dans notre observation la patiente était âgée de 66 ans. Ce résultat est superposable à celui trouvé en Australie, supérieur à celui trouvé en France et largement inférieur à celui trouvé en Algérie. **Jeremy P Banky, Magali Colombat et Salhi** observaient des lésions de calciphylaxie chez des patients âgés respectivement de 68 ans, 56 ans, 71 ans[23, 46, 50].

II.1.3. GENRE:

La prédominance féminine est retrouvée dans la plupart des séries comme dans notre observation clinique. Dans la série de **Isoherranen** en Finlande; on notait

100% de femmes [49]. Ces données sont similaires à ceux trouvés par Trost en France (100%), et largement supérieures à celles d'**Aubertin** en France (80%), et de **AyseSerap** en Turquie (83 ans)[39,43,44,51].Comparativement à l'étude d'**Aoun** en Martinique, près de la moitié des patients était représentée par des hommes (47%)[52].Dans l'ensemble des observations africaines il existait une prédominance féminine. Ceci est retrouvé dans 75% des cas publiés en Afrique [1, 48, 53].

En Tunisie, 67 % de femmes ont été enregistré par **Hayet Kaaroud**[43].

Un seul cas de calciphylaxie chez un homme a été retrouvé au Nigéria [48].

Le tableau III résume les différentes études sur la calciphylaxie.

Tableau III: Tableau récapitulatif de quelques études épidémiologiques sur la calciphylaxie

Pays	Etudes	Nombre Cas	Age moyen	Genre	Année d'étude
Martinique [38]	Incidence et caractéristiques de la calciphylaxie en Martinique, de 2006 à 2012	15 cas	59 ans	NP	2012
Turquie [44]	Calciphylaxis: A Report of Six Cases and Review of Literature	6 cas	60 ans	F=2 H=4	2012
France [2]	Artériopathie calcique	4 cas	63 ans	F=2 H=2	2005
Australie [23]	Idiopathic calciphylaxis	1 cas	68 ans	F=1	2002
France [50]	Calciphylaxie chez une patiente au stade d'IRCT	1 cas	54 ans	F=1	2002
France [40]	Artériopathie urémique calcifiante : cinq observations	5 cas	NP	NP	2012

France [42]	Diagnostic, traitement et survie des insuffisants rénaux atteints de calciphylaxie	56 cas	69 ans	NP	2016
Algérie [46]	Calciphylaxie cutanée des deux seins : évolution fatale chez une femme de 71 ans	1 cas	71 ans	F	2011
Maroc [53]	Calciphylaxie au cours de l'insuffisance rénale	1 cas	48 ans	F	2013
Tunisie [43]	calciphylaxie au cours de l'insuffisance rénale chronique : Etude de 3 cas	3 cas	44 ans	F= 2 H=1	2010
Finlande [49]	Bénéfices du thiosulfate de sodium intra-lésionnel dans le traitement de la calciphylaxie : 4 cas	4 cas	71 ans	F=4	2015
Nigéria [48]	Calciphylaxis Causing Digital, Gangrene in End Stage Renal Disease: A case report and review	1 cas	68 ans	H	2013

H : Homme

F : Femme

NP : Non précisé

II.2 Sur le plan clinique

II.2.1. Les facteurs de risques

Les principaux facteurs de risque de calciphylaxie retrouvés chez notre patiente étaient le genre féminin, l’obésité, l’HTA et la MRC.

Elle avait comme principal antécédent une maladie rénale chronique au stade V par néphroangiosclérose diagnostiquée 4 ans auparavant.

Dans la littérature, la MRC constitue le principal facteur de risque de calciphylaxie surtout chez les patients traités par hémodialyse chronique ou transplantation rénale. Le genre féminin et l’obésité sont notés dans presque toutes les séries. Dans la série de Simon en France, 80% des patients étaient obèses [54]. Ce résultat est supérieur à celui objectivé dans les autres séries françaises. Aubertin à Nancy notait seulement 20% de patients obèses et 80% de femmes [39] comparativement à Guillaume et Duval qui avaient objectivé respectivement 50% d’obésité et de femmes [1,2]. Comparativement aux données trouvées en Turquie et en Martinique : 39% et 53% des patients avaient respectivement un index de masse corporelle élevé [38,44]. Dans toutes les séries africaines publiées isolément, tous les patients étaient obèses excepté celui du Nigéria [48].

Notre patiente n’était pas diabétique contrairement aux données de la littérature où dans plus de la moitié des études les patients étaient diabétiques. Soixante-sept pour cent (67%) des patients étaient diabétiques dans l’étude de Guillaume [1,55]. Ces données sont superposables à celles objectivées à Nancy et en Tunisie. Aubertin et Hayet notaient respectivement 60% et 67% de diabétiques [39,43].

Aucune notion de néoplasie ; de prise d’AVK ou de facteur traumatique tel que les injections sous-cutanées d’héparine ou d’insuline n’était notée chez notre patiente. Des cas de calciphylaxie étaient rapportés après prise d’AVK ou

d'injections d'insuline. Rudwaleit objectivait un cas de calciphylaxie chez une patiente transplantée rénale présentant une HPT secondaire et une thérapie anticoagulant. Quatre patients développaient des lésions de calciphylaxie dans des endroits ayant servis aux sites d'injections d'insuline selon Ruggian. Sont décrites également des lésions de calciphylaxie chez des patients à fonction rénale normale. Pollock et Blake trouvaient des lésions de calciphylaxie chez des patients à fonction rénale normale présentant des hypoparathyroidies et traités par calcitriol et calcium [36,58].

II.2.2 Les signes cliniques

Dans la calciphylaxie, les lésions cutanées constituent le maître symptôme avec localisation dans les parties les plus adipeuses comme les cuisses et l'abdomen. Notre patiente présentait des lésions dermohypodermiques centrées de placards nécrotiques localisées au niveau des cuisses. Des lésions pareilles sont objectivées en Martinique, Tunisie et dans la plupart des séries françaises. **Aoun et Hayet Kaaroud** notaient des lésions ulcéro-nécrotiques au niveau des membres inférieurs dans respectivement 53% et 67% des cas [38,43]. Contrairement aux données trouvées en Australie, Maroc et au Nigéria, des lésions de nécroses étaient notées dans les parties les plus distales comme le tibia et les orteils [23, 48,53]. Dans la littérature, la localisation des lésions cutanées est variable ; abdominale (2 cas), seins (2 cas) ; langue (1cas) et des organes génitaux externes (4 cas). En inde, au Bénin, aux Etats unis et en France des nécroses au niveau du gland étaient notées [45,59]. En Algérie, la lésion était localisée au niveau des seins [46]. Ce résultat est similaire à celui retrouvé en Tunisie où une patiente sur trois (1/3) présentait des nécroses au niveau des seins [43]. Deux localisations abdominales sont mises en évidence dans des séries françaises et américaines [1, 59].

Un seul cas de localisation linguale a été retrouvé par Tatjana dans son étude sur la calciphylaxie et ses manifestations stomatologiques [7].

II.3 Sur le plan paraclinique

L'augmentation du produit phosphocalcique est le principal signe biologique de la calciphylaxie. Chez notre patiente, l'hyperphosphatémie était présente associée à une hyperparathyroïdie sans hypocalcémie. La phosphorémie était à 91,76 mg/l et la parathormone (PTH) à 201 pg /ml soit respectivement 2 et 3 fois la normale. Comme dans la plupart des études le bilan phosphocalcique est perturbé. La calcémie était normale chez tous les patients dans l'étude de Duval contrairement à la phosphorémie qui était élevée chez 75% des patients de même que la PTH [2]. Les mêmes résultats ont été constatés au Maroc, en France et en Algérie [39, 48,53]. Ait Ourhroui notait une calcémie normale mais une augmentation du phosphore et de la PTH chez sa patiente [53].

Dans la série de Simon [60] tous les patients avaient une hyperphosphorémie supérieure à 1,5 mmol/L, trois patients une hyperparathyroïdie supérieure à 3N et un patient une hypercalcémie. Dans la série martiniquaise, 93% des patients avaient une hyperparathyroïdie et 53% un produit phosphocalcique élevé [38]. Comparativement à ceux qui ont été enregistré dans la série tunisienne où tous les patients avaient une calcémie normale, une phosphorémie et une PTH augmentées [43].

II.4 Sur le plan thérapeutique

Il n'existe à ce jour aucun consensus pour la prise en charge thérapeutique de la calciphylaxie. L'objectif thérapeutique est de réduire le produit phosphocalcique et traiter les facteurs de risque. Notre patiente était mise en hémodialyse chronique avec des bains de dialyse pauvre en calcium associée à des chélateurs de phosphores non calciques. Dans la littérature différentes thérapies ont été mise en œuvre.

Le thiosulfate de sodium a montré son efficacité dans le traitement de la calciphylaxie. Il a été administré chez 4 patients 3 fois par semaine permettant

une cicatrisation des lésions nécrotiques chez 2 patients dans la série finlandaise [49]. Des résultats similaires sont trouvés par Stéphanie en France [60].

Un traitement traditionnel à base de miel et d'herbes avec une bonne efficacité a été rapporté par Bashir chez un patient présentant les lésions au niveau de la verge et refusant l'amputation [35].

II.5 Sur le plan évolutif

Le pronostic de la maladie est sombre conduisant au décès des patients dans près de la moitié des cas. Dans notre cas, la patiente est décédée quelques semaines dans un contexte d'altération profonde de l'état général et de sepsis sévère.

Dans la majorité de cas le décès survient quelques semaines à quelques mois après le diagnostic. Soixante-quinze pour cent de décès (75%) étaient enregistrés dans la série de Duval [2]. Selon Simon, tous les patients étaient décédés durant l'année suivant le diagnostic contrairement à la série d'Aubertin où 2 patients étaient décédés suite à des complications cardiovasculaires un an après le traitement [39, 54]. La survenue d'une septicémie à Staphylocoque multi résistant était notée par Dao conduisant au décès de la patiente [59].

Dans l'étude turque le décès était précoce, il survenait entre 7 et 15 jours [44] contrairement à la série tunisienne où le décès survenait entre 7 et 14 mois plus tard [43]. En Martinique, 8 patients sur 15 avaient cicatrisé avec un recul de 6 mois, un patient s'était amélioré sans cicatrisation complète et 6 autres décédés dont 4 dans un contexte septique [38].

CONCLUSION

La calciphylaxie est une complication rare et potentiellement grave de la MRC. Elle est définie comme une microangiopathie thrombosante due à une obstruction des artères de petits calibres et des artéries de la peau.

De pronostic sévère et de mécanisme physiopathologique incertain; la calciphylaxie survient généralement entre 1 et 4% des patients hémodialysés.

Elle est décrite exceptionnellement chez des patients à fonction rénale normale.

Au Sénégal, aucune étude n'a fait objet de publication sur la calciphylaxie chez les patients suivis pour MRC.

Notre observation concernait une patiente de 66 ans, d'origine sénégalaise de race noire, suivie pour une MRC au stade V par néphroangiosclérose bénigne depuis 4 ans. Elle était admise dans le service de néphrologie le 10/03/16 pour œdèmes douloureux des membres inférieurs.

Elle présentait sur le plan clinique des lésions dermo-hypodermiques nécrosantes inflammatoires au niveau des faces latérales des cuisses associées à des escarres fessières de grade 4.

La biologique montrait une hyperphosphatémie à 91,76 mg/, une hyperparathyroïdie secondaire avec une PTHi à 201 pg/dl sans hypocalcémie (calcémie à 82 mg/l avec une calcémie corrigée à 88 mg/l) associée à une anémie arégénérative et un syndrome inflammatoire biologique non spécifique.

L'ionogramme sanguin mettait en évidence une hyponatrémie à 126 mEq/l avec kaliémie normale à 5,2 mEq/l, ainsi que la chlorémie à 91 mEq/l.

Des stigmates d'atteinte vasculaires étaient mis en évidence avec une PU/24H à 0,42g sans autre anomalie du sédiment urinaire.

Sur le plan morphologique : l'échographie des reins mettait en évidence des reins de petite taille avec une bonne différenciation parenchymo-sinusale sans dilatations des cavités pyélocalicielles. Des nombreuses calcifications osseuses ont été mise en évidence à la radiographie de face des cuisses ; du bassin et du rachis dorso-lombaire sans signe d'ostéite de même qu'au niveau de l'aorte abdominale sur le cliché de profil.

Il n'existe aucune calcification valvulaire à l'ETT.

Sur le plan histologique : la biopsie cutanée avait mis en évidence de nombreux dépôts calciques autour de la paroi des vaisseaux situés dans la partie superficielle de l'hypoderme associée à une nécrose circonscrite des tissus environnants et un granulome inflammation sans nécrose centrale.

La PEC thérapeutique comportait un traitement symptomatique avec soins locaux et un traitement spécifique.

Le traitement spécifique consistait à débuter la dialyse avec l'utilisation des bains de dialyses pauvre en calcium.

L'évolution a été défavorable avec la survenue du décès de la patiente quelques semaines plus tard dans un tableau d'altération profonde de l'état général et de sepsis sévère.

Cette observation illustre la rareté et la gravité de la calciphylaxie.

La prévention primaire des facteurs de risque doit être systématique chez tous les patients à haut risque de développer une calciphylaxie.

Des études prospectives de grande ampleur en milieu tropical doivent être envisagées, incluant tous les patients suivis pour MRC et surtout traités par hémodialyse chronique. Elles permettront de déterminer la prévalence réelle de la pathologie en milieu tropical, d'apprécier le pronostic et d'établir une stratégie de prise en charge des patients atteints.

**REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES**

1. **Guillaume J, Terrat CJC, VanelT, HurotJet al.** La calciphylaxie chez le patient dialysé: la reconnaître pour la traiter aussitôt que possible. *Nephrol Ther* 2010 ; 6 :499–504.
2. **Duval A, Moranne O, Vanhille P, Hachulla E, Delaporte E.** Artériopathie calcique (Calciphylaxie). *Rev Med Interne* 2006 ; 27 :184-195.
3. **Sagar U N, Kroshinsky Da et al.** Calciphylaxis: Risk Factors, Diagnosis, and Treatment. *Am J Kidney Dis* 2015; 66(1): 133-146.
4. **Brandenburg V M, Evenepoel P, Floege J, Goldsmith. D, Kramann R, Ziad et al.** Lack of evidence does not justify neglect: how can we address unmet medical needs in calciphylaxis. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31: 1211–1219.
5. **Brandenburg V et al.** Blueprint for a European calciphylaxis registry initiative: the European Calciphylaxis Network. *Clin Kidney J* 2015; 8(5) :567–571.
6. **Brandenburg VM, Martin H, Sohn CM, Ketteler M.** Calciphylaxis. *Dtsch Med Wochenschr* 2015;140(5):347-351
7. **Zagury-Chappuis. T.** La calciphylaxie et ses manifestations stomatologiques. Thèse Méd dent Genève 2005.
8. **Perez-Mijares R, Guzman-Zamudio JL, Payan-Lopez J, Rodriguez-Fernandez P et al.** Calciphylaxis in a haemodialysis patient: Functional protein S deficiency. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11:1856-1859.
9. **Preethi Y,Chaudhary.** Calcific Uremic Arteriolopathy in End Stage Renal Disease: Pathophysiology and Management. *Ochsner J* 2014 ; 14:380–385.
10. **Selye H.** Experimental calciphylaxis. *Verh Detsch Ges Inn Med* 1965; 71: 504-10.

- 11.Delanaye P, Liabeuf S, Bouquegneau A, Cavalier E, Massy ZA.** L'éveil de la matrix-gla-protéine sonnera le glas des calcifications vasculaires. Nephrol ther 2015;11: 191–200.
- 12.Cristol JP, Bargnoux A S, Dupuy A M, MorenaM,Avignon A, CanaudB.** De la physiopathologie des calcifications vasculaires aux nouveaux marqueurs biologiques chez l'insuffisante rénale chronique. Med Nucl 2009 ; 33 : 53-61.
- 13.Cai M X, Smith ER, Brumby C, Mcmahon L.P,HOLT SG.** Fetuin-A-containing calciprotein particle levels can be reduced by dialysis, sodium thiosulphate and plasma exchange. Potential therapeutic implications for calciphylaxis. Nephrology 2013 ; 18 :724–727.
- 14.Kurt M S and Melvin R H.** Calcific uremic arteriolopathy, Pathophysiology, reactive oxygen species and therapeutic approaches. Oxid Med Cell Longev.2010 ; 3(2):109-21.
- 15.Davies MR, Hruska KA.** Pathophysiological mechanisms of vascular calcification in end-stage renal disease. Kidney Int 2001; 60: 472-9
- 16.Carter T and Ratnam S.** Calciphylaxis: a devastating complication of derangements of calcium-phosphorus metabolism--a case report and review of the literature.NephrolNurs J. 2013 ; 40(5):431-435.
- 17.Emily JC and Allison B.** Sodium thiosulfate for the treatment of warfarin-induced calciphylaxis in a non dialysis patient. J Pharmacol ther 2015; 6(4): 222–224
- 18.Mathur AV, Azad S, Singh M, Anand N.** Penile necrosis in association with chronic renal failure; Calciphylaxis or Calcific uremic arteriolopathy. J Diabeto 2013; 2(5):1-4.
- 19.Zhang Y, Corapi KM, Luongo M, Thadhani R, Nigwekar SU.** Calciphylaxis in peritoneal dialysis patients: a single center cohort study. Int J Nephrol Reno vasc Dis. 2016; 19(9):235-241.

- 20.****Lebbe C, Rivet J, Urena P, Cordoliani F et al.** Calcinoses chez les patients en insuffisance rénale terminale : un processus régulé, associé à l'expression locale de l'ostéopontine. Ann DermatolVenereol. 2004;131:616-46.
- 21.****Cox SV, Lai J, Suranyi M, Walker N.** Sclerosing peritonitis with gross peritoneal calcification: a case report. Am J Kidney Dis 1992; 20: 637-42
- 22.****Agaajani S, Becker D, Loute G.** Lésions de calciphylaxie chez une patiente en insuffisance rénale terminale. Dos Med 2004: 210-216.
- 23.****Banky J P, Dowling J P and Miles C.** Case report: Idiopathic calciphylaxis. Australas J Dermatol. 2002 ; 43 :190–193
- 24.****Cox SV, Lai J, Suranyi M, Walker N.** Sclerosing peritonitis with gross peritoneal calcification: a case report. Am J Kidney Dis 1992; 20: 637-42
- 25.****Arch-Ferrer JE, Beenken SW, Rue LW, Bland KI, Diethelm AG.** Therapy for calciphylaxis: An outcome analysis. Surgery 2003; 134:941-5.
- 26.****Bouzouita A, Kerkeni W, Cellier L, Gobet F, Sibert L.** La gangrène de la verge : une rare complication de la calciphylaxie systémique, à dépister. Prog Urol 2014;**24:**142-144.
- 27.****Cacoub P,Sène D, Saadoun D.** Les cryoglobulinémies. Rev Med interne 2008 ; 29 : 200–208
- 28.****Bezier M, Perceau G, Reguiai Z, Remy-Leroux V, Tchen T et al.** Ulcères de jambe nécrotiques induits par les anti-vitamines K : à propos de cinq cas. Ann dermatol venereol 2011 ;**138** : 657-663.
- 29.****Julie R, Valérie M.D, Marc K, Elise S, Amélie B, Annick H C, Yves D. Podymow T, Wherrett C, Burns KD.** Hyperbaric oxygen in the treatment of calciphylaxis: a case series. Nephrol Dial Transplant 2001; 16: 2176-80.
- 30.**Calciphylaxie et traitement par thiosulfate de sodium. JPharm Clin 2014 ; 33 (1) : 49-56.
- 31.****Moe SM, Reslerova M, Ketteler M, O'neill K, Duan D, Koczman J, Westenfeld R, et al.** Role of calcification inhibitors in the pathogenesis of

vascular calcification in chronic kidney disease. Kidney Int 2005; 67 :2295–2304

- 32.Perez-Mijares R, Guzman-Zamudio JL, Payan-Lopez J, Rodriguez-Fernandez P et al.** Calciphylaxis in a haemodialysis patient: Functional protein S deficiency. Nephrol Dial Transplant 1996; 11:1856-1859.
- 33.MouloiseG.** Intérêt de la greffe cutanée en pastilles dans la prise en charge d'ulcères algiques. J Mal Vasc 2016 ; 41(2) : 146-147.
- 34.Cox SV, Lai J, Suranyi M, Walker N.** Sclerosing peritonitis with gross peritoneal calcification: a case report. Am J Kidney Dis 1992; 20: 637-42
- 35.Bashir SO, Aamer MA,Omer HA,Morsy MD.** Penile calcific uremic arteriolopathy occurring post parathyroidectomy in a hemodialysis patient. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2016;27(6):1265-1269.
- 36.Blake L E, Rattan J, and Carmella E-M.** A case of calciphylaxis in a patient with hypoparathyroidism and normal renal function. Endocr Pract 2014; 20(6): 102-105.
- 37.Basile C, Montanaro A, Masi M, Pati G, De Maio P, Gismondi A.** Hyperbaric oxygen therapy for calcific uremic arteriolopathy: a case series. J Nephrol 2002; 15(6):676-80.
- 38.Aoun A, Baubion E, Banydeen R, Djiconkpose I, Ekindi N et al.** Incidence and characteristics of calciphylaxis in Martinique(2006-2012).Ann dermatol venereol 2014;141: 743-749.
- 39.Aubertin P, Peters NO, Cridlig J., Cao-Huu T, Frimat L.** Prise en charge de la calciphylaxie au CHRU de Nancy. Nephrol Ther 2011 ; 7(5) : 418
- 40.SimonA, CoindreJP, Cousin P, Besson V, Augusto JF, Imiela JP, Subra JF.** Artériolopathie urémique calcifiante : cinq observations. Nephrol Ther 2012; 8: 296–337.

- 41.Buchet S, Humbert T,BlancD, DerancourtCh, Laurent R.** La calciphylaxie : caractéristiques cliniques à propos de 3 cas histologiques et thérapeutiques. Rev Med Interne1991 ; 12 (3):89
- 42.Brunner F, KalbacherE, Juillard L.** Diagnostic, traitements et survie des patients insuffisants rénaux chroniques atteints de calciphylaxie. NephrolTher2016; 12: 288–332.
- 43.Hayet K, Soumaya B, Ines S, Fethi B.H, Karim Z, Fatma B.M et al.** Calciphylaxie au cours de l'insuffisance rénale chronique : Etude de 3 cas. Tunis Med 2010; 88(4): 261 – 264.
- 44.Ayse SY, Mehmet R A, Sinan T, Serkan FY, Gulsah YY &Melike M.** Calciphylaxis: A Report of Six Cases and Review of Literature. Ren Fail 2013; 35(1): 163–169
- 45.Mathur AV, Azad S, Singh M, Anand N.** Penile necrosis in association with chronic renal failure; Calciphylaxis or Calcific uremic arteriolopathy. J Diabeto 2013; 2(5):1-4.
- 46.Salhi A, Ait Moula K, WassefM, YsmailDahlouk .S et al.**Calciphylaxie cutanée des deux seins : évolution fatale chez une femme de 71 ans. Ann dermatol venereol 2011; 138 :290-295.
- 47.AitOurhroui M, Hamada S, Sennouci S, Hassam B.** Calciphylaxie au cours de l'insuffisance rénale. Ann Dermatol Venereol 2013 ; 140 (1) :57
- 48.Sanusi AA, Arogundade FA, Udo AIA, Hassan MO, Oyewol et al.** Calciphylaxis causing digital, gangrene in end stage renal disease: A case report and review. WAJM 2013; 32(1): 68–72
- 49.IsoherrananK, Bouchard L,Kluger N.** Bénéfices du thiosulfate de sodium intra-lésionnel dans le traitement de la calciphylaxie : 4 cas
- 50. Colombat M, Carton S.** Calciphylaxie chez une patiente au stade d'IRCT. Rev Fran Lab 2003; 356 : 56-57.

- 51.Trost O, Kadlub N, Trouilloud P, Malka G, Danino. A.** Calciphylaxie : une complication grave et méconnue de l'insuffisance rénale chronique terminale à propos de deux cas. AnnChir Plast Esthet.2005; 50:746–750.
- 52.Emily JC and Allison B.** Sodium thiosulfate for the treatment of warfarin-induced calciphylaxis in a non dialysis patient. J Pharmacol ther 2015; 6(4): 222–224
- 53.AitOurhroui M, Hamada S, Sennouci S, Hassam B.** Calciphylaxie au cours de l'insuffisance rénale. Ann DermatolVenereol 2013 ; 140 (1) :57
- 54.SimonA, CoindreJP, Cousin P, Besson V, Augusto JF, Imiela JP, Subra JF.** Artériolopathie urémique calcifiante : cinq observations. Nephrol Ther 2012;8: 296–337.
- 55.Senet. P.** Calciphylaxie cutanée : une urgence diagnostique et thérapeutique. Rea Ther Dermato Venerol2013 : 21-25
- 56.Pollock B, Cunliffe WJ, Merchant WJ.** Calciphylaxis in the absence of renal failure. Clin Exp Dermatol. 2000;25(5):389-92
- 57.Brian S. Rifkin, and Mark. PERAZELLA,** Calcific Uremic Arteriolopathy (Calciphylaxis). Mayo Clin Proc. 2006;81(1):9
- 58. MalbosaS,Urena-TorresbP, Bardina T et al.** Confirmation de l'efficacité du traitement de l'artériolopathie urémique calcifiante des patients dialysés par le thiosulfate de sodium chez 4 malades. Rev Rhum 2015 ; 82 : 327–330.
- 59.Dao E, Mazodier K, Mugneret A, Benmebarek K, et al.** A propos de deux cas de calciphylaxie chez des patientes non hémodialysés. Rev Med Interne 2008 ; 29(1) : 1-12
- 60.Cecilia M. Giachelli, Mei Y. Speer, Xianwu Li et al.** Regulation of Vascular Calcification. Roles of Phosphate and Osteopontin. Circ Res. 2005;96:717-722.
- 61.Chen N.X. et Moe S.M.** Pathophysiology of Vascular Calcification. CurrOsteoporosRep 2015;13(6):372-80.

- 62. Cicone JS, Petronis JB, Embert CD, Spector DA.** Successful treatment of calciphylaxis with intravenous sodium thiosulfate. Am J Kidney Dis, 2004 ; 6: 1104-8.
- 63.Acher-Chenabaux. A,Maillard. H, Potier. A et al.** Nécrose cutanée par calciphylaxie traitée par greffe de kératinocytes autologues et parathyroïdectomie partielle. Ann Dermatol Venereol 2006;133:260-263.
- 64.Arch-Ferrer JE, Beenken SW, Rue LW, Bland KI, Diethelm AG.** Therapy for calciphylaxis: An outcome analysis. Surgery 2003;134:941-5.
- 65.Asmundsson P, Eliasson GJ, Pordarson H.** A case of calciphylaxis. Scand J UrolNephrol 1988;22:155-157.
- 66.BRIAN S. RIFKIN, MD, AND MARK A. PERAZELLA, MD.** Calcific Uremic Arteriolopathy (Calciphylaxis). Mayo Clin Proc. 2006;81(1):9
- 67.Bura-Rivière A.** Artériopathie calcifiante urémique ou calciphylaxie : un facteur de risque vasculaire indépendant. Rev Med Interne 2006 ; 27 : 181-183.
- 68.Cook. S, Hugli.O, Lemoine. R.** Calciphylaxie proximale sans insuffisance rénale. Forum Med Suisse 2000 ; 531 :122.
- 69.El AmraouiH, Fourcade J, Bally S, Maynard C et al.** Calciphylaxie: intérêt du thiosulfate de sodium. Nephrol Ther 2015; 11 : 287-337.
- 70.Flicoteaux. D, Abbassi. A, Kesraoui. D, Kihal. L et al.** Calciphylaxie guérie par greffe de peau ou ulcère de Martorell. Nephrol Ther 2014 ; 10: 291–330 .
- 71.Fournier A.** CaCO₃ dose and risk of arterial calcification. Nephrol Dial Transplant 2001; 16:1075.
- 72.Gauthey D, MorisodJ, Coutaz M.** Artériopathie urémique calcifiante. Rev Med Suisse 2008 ; 4 : 1167-71.
- 73.Gbaguidi H,Davodoun T, Gbaguidi A, Djiconkpose I, DueymesJM.** Artériopathie urémique calcifiante. Nephrol Ther 2013 ;9 :320–360.

- 74.Jennifer AN, Bridget D, Khai Y, Sharon F et al.** Hyperbaric oxygen in the treatment of calciphylaxis: A case series and literature review.Nephrology 2015; 20: 444-450.
- 75.Khella M, Wechsler J, Roucayrol AM, Roujeau JC, Godeau B.** La calciphylaxie : un diagnostic différentiel rare de vascularite systémique à ne pas méconnaître. Rev Med Interne 2006 ;27 : 240–243.
- 76.Mazhar AR, Johnson RJ, Gillen D, Stivelman JC, Ryan MJ, Davis CL et al.** Risk factors and mortality associated with calciphylaxis in end-stage renal disease. Kidney Int 2001; (60): 324-32.
- 77. Podymow T, Wherrett C, Burns KD.** Hyperbaric oxygen in the treatment of calciphylaxis: a case series. Nephrol Dial Transplant 2001; 16: 2176-80.
- 78.Sabbagh R, Gagnon. R.F, Iqbal.S.** La calciphylaxie d'une malade en hémodialyse chronique traitée avec succès par le cinacalcet et le thiosulfate de sodium. NephrolTher2009 ; 5 : 85–89.
- 79.Yalin AS, Altiparmak MR, Trabulus S, Yalin SF, Yalin GY, Melikoglu M.** Calciphylaxis: a report of six cases and review of literature. Ren Fail. 2013;35(1):163-169.