



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**

Archive ouverte UNIGE

<https://archive-ouverte.unige.ch>

Thèse

2005

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

La calciphylaxie et ses manifestations stomatologiques

Zagury-Chappuis, Tatjana

How to cite

ZAGURY-CHAPPUIS, Tatjana. La calciphylaxie et ses manifestations stomatologiques. Doctoral Thesis, 2005. doi: [10.13097/archive-ouverte/unige:579](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:579)

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:579>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:579](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:579)

© This document is protected by copyright. Please refer to copyright holder(s) for terms of use.

UNIVERSITÉ DE GENÈVE

FACULTÉ DE MÉDECINE

Section de Médecine Dentaire
Division de Stomatologie,
Chirurgie Orale et Radiologie
Dento-Maxillo-Faciale

Thèse préparée sous la direction du Professeur Jacky Samson

LA CALCIPHYLAXIE ET SES MANIFESTATIONS STOMATOLOGIQUES

Thèse

présentée à la Faculté de Médecine

de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine Dentaire

par

Tatjana ZAGURY-CHAPPUIS

de

Lentigny (FR)

Thèse N° 642

GENÈVE
2005

UNIVERSITÉ DE GENÈVE

FACULTÉ DE MÉDECINE

Section de Médecine Dentaire
Division de Stomatologie,
Chirurgie Orale et Radiologie
Dento-Maxillo-Faciale

Thèse préparée sous la direction du Professeur Jacky Samson

LA CALCIPHYLAXIE ET SES MANIFESTATIONS STOMATOLOGIQUES

Thèse

présentée à la Faculté de Médecine

de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine Dentaire

par

Tatjana ZAGURY-CHAPPUIS

de

Lentigny (FR)

Thèse N° 642

GENÈVE
2005



UNIVERSITÉ DE GENÈVE

FACULTÉ DE MÉDECINE

DOCTORAT EN MEDECINE DENTAIRE

Thèse de :

Madame Tatjana ZAGURY-CHAPPUIS

originaire de Lentigny (FR)

Intitulée :

LA CALCIPHYLAXIE ET SES MANIFESTATIONS STOMATOLOGIQUES

La Faculté de médecine, sur le préavis de Monsieur Jacky SAMSON, professeur ordinaire à la Section de médecine dentaire, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 7 octobre 2005

Thèse n° **642**



Jean-Louis CARPENTIER
Doyen

N.B. - La thèse doit porter la déclaration précédente et remplir les conditions énumérées dans les "Informations relatives à la présentation des thèses de doctorat à l'Université de Genève".

Remerciements

Je tiens à exprimer ici toute ma reconnaissance au Professeur Jacky Samson qui m'a fait l'honneur de diriger cette thèse, pour son dévouement constant, ses précieux conseils et ses corrections qui ont permis de mener à bien ce travail. Il a su me faire partager sa grande expérience et ses vastes connaissances. Qu'il trouve ici, en retour, le fruit de ma reconnaissance très dévouée.

Je tiens à remercier également le Docteur Stéphane Pessotto pour sa contribution à ma recherche bibliographique.

A mes parents, en témoignage de mon affection et de ma profonde reconnaissance pour leur soutien tout au long de mes études.

A mon père, qui a su par ses qualités humaines, professionnelles et son enthousiasme intact, me donner l'envie de faire ce métier.

A mon mari, Jérôme, pour son soutien et plus encore.

A mes chers enfants, Azadée et John.

Résumé

En médecine dentaire, l'anamnèse et l'examen clinique permettent de découvrir éventuellement des affections locales ou systémiques interférant avec le traitement. Le médecin - dentiste ne doit pas se limiter à un examen buccal sommaire mais s'efforcer d'avoir une prise en charge holistique. La calciphylaxie est un exemple caricatural, mais démonstratif, car les manifestations stomatologiques sont exceptionnelles. Cette maladie rare, multifactorielle, potentiellement fatale, est surtout rencontrée chez des patients atteints d'une insuffisance rénale chronique. Elle se caractérise par une calcification des artères avec apparition de nécroses ischémiques périphériques. Une meilleure connaissance des différentes hypothèses étiopathogéniques, des troubles métaboliques observés et des facteurs de risque permettraient de la dépister plus précocement et de proposer aux patients un traitement préventif adéquat.

Le cas rapporté dans ce travail montre clairement que le diagnostic aurait pu être évoqué plus précocement si on avait extrapolé à la région cervico-faciale, les manifestations connues de la calciphylaxie.

1.	Introduction	1
2.	Présentation d'un cas de calciphylaxie	1
3.	Calciphylaxie	7
3.1	Généralités	7
3.1.1	Métabolisme du calcium	7
3.1.2	Métabolisme des phosphates	9
3.1.3	PTH	9
3.1.4	Calcitonine	10
3.1.5	Vitamine D	10
3.2	Historique	11
3.3	Epidémiologie	13
3.3.1	Facteurs de risque	13
3.3.2	Incidence et prévalence	16
3.4	Aspects histologiques	17
3.5	Aspects radiologiques	18
3.6	Manifestations cliniques	19
3.6.1	Manifestations cutanéomuqueuses	19
3.6.2	Manifestations musculaires	20
3.6.3	Manifestations abdominales	20
3.6.4	Manifestations cardiovasculaires	22
3.6.5	Manifestations stomatologiques	23
3.7	Evolution	23
3.8	Hypothèses étiopathogéniques	24
3.8.1	Hyperparathyroïdie	25
3.8.2	Déficit en protéine C	25
3.8.3	Corticostéroïdes, immunosupresseurs et médicaments cytotoxiques	27
3.8.4	Albumine	27
3.8.5	Maladie de Crohn	27
3.8.6	Diabète	27
3.9	Diagnostic différentiel	29
3.9.1	Calcification artérielle de l'enfant	29

3.9.2	Maladie de Mönckeberg	30
3.9.3	Maladie de Horton	30
3.9.4	Hyperoxalurie primaire de type 1	30
3.9.5	Autres causes de nécroses périphériques	31
3.9.6	Gangrène pyogène	31
3.9.7	Fasciite nécrosante	32
3.9.8	Gangrène gazeuse	32
3.9.9	Déficit en protéine S	32
3.9.10	Syndrome TIH	32
3.10	Traitement	34
3.10.1	Mesures préventives	35
3.10.2	Stratégies thérapeutiques	35
4.	Discussion	39
5.	Bibliographie	40

1. Introduction

Le médecin dentiste se trouve de plus en plus confronté à des patients ayant des antécédents médicaux lourds dont l'état général est susceptible d'interférer avec les traitements médico-dentaires. Malheureusement les médecins dentistes ont encore trop tendance à se focaliser sur les dents et leur tissu de soutien, négligeant de prendre en compte l'état général du patient. Cela est en partie dû à la formation universitaire en médecine dentaire où la formation médicale est insuffisante et aux patients qui considèrent que l'activité du médecin dentiste est uniquement consacrée à la santé bucco-dentaire et qu'elle n'a aucun rapport avec l'état de santé général²⁸. C'est pourquoi la calciphylaxie est un syndrome méconnu en médecine dentaire.

L'anamnèse et l'examen clinique constituent les étapes initiales à toute prise en charge permettant de découvrir éventuellement des affections locales ou systémiques interférant avec le plan de traitement médico-dentaire envisagé : le médecin dentiste ne doit pas se limiter à un examen buccal mais s'efforcer d'avoir une prise en charge holistique. Certes, il ne connaît pas suffisamment la pathologie médicale pour proposer des investigations ou un traitement mais il doit être capable de conseiller et d'orienter le patient et, surtout, ne pas hésiter à contacter le médecin traitant. La calciphylaxie est sans doute un exemple caricatural car les manifestations stomatologiques sont exceptionnelles et presque toujours au second plan. Le cas rapporté ici démontre que le diagnostic aurait pu être évoqué plusieurs mois avant si on avait extrapolé à la région cervico-faciale les manifestations connues de la calciphylaxie.

2. Présentation d'un cas de calciphylaxie

Monsieur B.P, né en 1941, est atteint d'une maladie de Von Willebrand, d'une polykystose rénale bilatérale et d'une hypertension artérielle maligne; ces deux dernières ont favorisé le développement

d'une insuffisance rénale. A partir de 1980, il est traité par hémodialyse et, dès 1983, par dialyse péritonéale poursuivie jusqu'au 3^{ème} épisode de péritonite en 1989. Il y a eu deux tentatives de greffe rénale qui se sont soldées chaque fois par un rejet.

En juillet 1985, Monsieur B.P consulte dans la Division de Stomatologie et Chirurgie orale pour une lésion verruqueuse de la joue gauche développée sur un état post-lichénien. L'apparition de douleurs amène le patient à consulter de nouveau 6 mois plus tard. L'examen clinique fait suspecter une transformation maligne qui est confirmée par l'examen histologique : il s'agit d'une papillomatose inversée comportant un foyer de carcinome épidermoïde. L'exérèse est effectuée en janvier 1986 mais une récurrence survient en juin 1986. L'orthopantomogramme réalisé, ne montre pas d'altération vasculaire (Fig. 1). Une intervention chirurgicale, comportant une exérèse tumorale avec résection interruptrice de la mandibule et évidemment ganglionnaire radical, est réalisée en juin 1986. Des métastases sont retrouvées dans 7 ganglions, mais aucun ne comporte une rupture capsulaire. Le traitement chirurgical est complété par une radiothérapie sur les aires ganglionnaires cervico-faciales. En septembre 1986, le patient est hospitalisé dans le service de Dermatologie pour une infection herpétique buccale étendue qui a nécessité des injections de Zovirax (250mg, 2x/j).

En 1989, le 3^{ème} épisode de péritonite s'est compliqué d'une septicémie ayant nécessité 3 mois d'hospitalisation. Pendant son séjour hospitalier, le patient a abandonné la fluoruration topique de ses dents. Dans les mois qui ont suivi, il a développé des caries sur toutes les dents : elles ont dû être toutes extraites, sauf la 43, entre septembre 1991 et janvier 1992.

En octobre 1990, les douleurs à type de claudication intermittente, ressenties depuis quelques mois pendant la mastication et la déglutition, deviennent vives et ont tendance à persister entre les repas. Elles intéressent surtout la langue mais aussi probablement les muscles pharyngés et peut-être certains muscles masticateurs ; dans un 1^{er} temps, ces dernières sont assimilées à des irradiations de la douleur linguale. Leur intensité devient telle qu'elles interdisent toute alimentation par voie buccale, imposent la prescription de morphine et la mise en place d'une sonde naso-gastrique. L'artériographie, réalisée fin novembre 1990, montre des lésions sténosantes touchant les branches

terminales de l'artère faciale droite; cette dernière et la carotide externe homolatérale sont de diamètre normal. Début décembre 1991, il apparaît une vaste zone nécrotique (5 x 3cm) intéressant le bord droit de la langue et la face dorsale avoisinante (Fig. 2). En l'absence de diagnostic étiologique et devant l'ignorance des limites exactes de la nécrose, on a opté pour une attitude conservatrice. L'évolution s'est faite lentement sur plusieurs semaines et, entre temps, une petite zone nécrotique est apparue sur le bord gauche de la langue (Fig. 3). Les soins locaux (désinfection et élimination progressive des tissus nécrotiques dès leur apparition) ont permis d'obtenir une cicatrisation par seconde intention respectivement en 2 mois et 3 semaines (Fig. 4). Sur les orthopantomogrammes réalisés en janvier 1991 (Fig. 5) et en septembre 1991 (Fig. 6), l'artère faciale droite est calcifiée depuis son origine jusqu'à la région du bord basilaire de la mandibule. Elle est facilement perçue à la palpation de cette région sous la forme d'un cordon dur, non pulsatile. Pendant ce temps, le diagnostic d'ischémie post-actinique ou de maladie de Horton, évoqué initialement, est abandonné devant l'apparition de douleurs touchant les 2^{ème} et 3^{ème} orteils gauches, associées à une insuffisance artérielle du membre inférieure gauche (stade IV). Malgré la réalisation de pontage fémoro-poplité (fin janvier 1991), les douleurs persistent et des ulcérations nécrotiques apparaissent sur les 2^{ème} et 3^{ème} orteils gauches (Fig. 7), associées à un œdème malléolaire. Afin de faciliter l'alimentation du patient, une gastrostomie par voie endoscopique est réalisée en juin 1991. Les douleurs s'étendent et touchent maintenant les membres inférieurs et les doigts (janvier 1992) (Fig. 8); elles sont assez bien contrôlées par le Temgésic[®]. L'évolution oblige à pratiquer l'amputation, sous le genou, de la jambe droite (mars 1992) (Fig. 9), puis de la jambe gauche (septembre 1993). Des ulcérations nécrotiques se développent sur deux doigts de la main droite (sur l'auriculaire en janvier 1993 – il sera amputé en juillet 1993 – et sur l'index en juillet 1993) et sur le gland en septembre 1993 (amputation du pénis en octobre 1993). Fin novembre 1993, des signes d'ischémie aiguë apparaissent sur le moignon de la jambe droite. L'amputation à mi-cuisse est réalisée début décembre 1993 ; dans le même temps, on pratique l'amputation du

pouce et de l'annulaire droits. Après discussion avec le patient et sa famille, les séances d'hémodialyse sont interrompues après Noël, le patient décède le 30 décembre 1993.

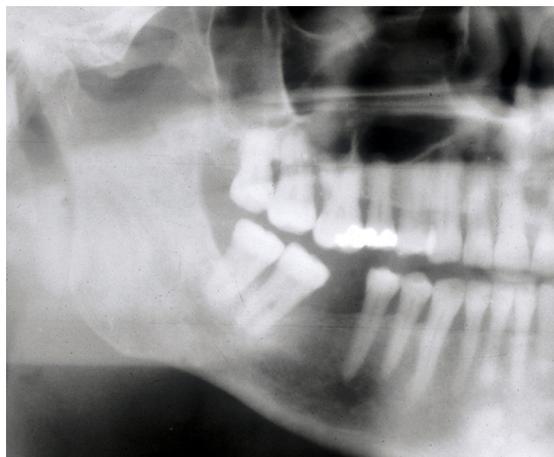


Fig. 1

Détail de l'OPT de 1986

(région angulaire droite).

Fig. 2

Zone nécrotique intéressant l'hémilangue droite dont le fond est recouvert d'un enduit fibrino-leucocytaire et de tissus nécrosés. Les reflets bleus sont dus au bleu de méthylène (décembre 1991).



Fig. 3

Détersion de la zone nécrotique de l'hémilangue droite et apparition d'une zone nécrotique plus superficielle et de taille réduite sur l'hémilangue gauche.

Fig. 4

Cicatrisation des deux zones
nécrotiques se traduisant par
l'amputation partielle de la langue
(fin janvier 1992).

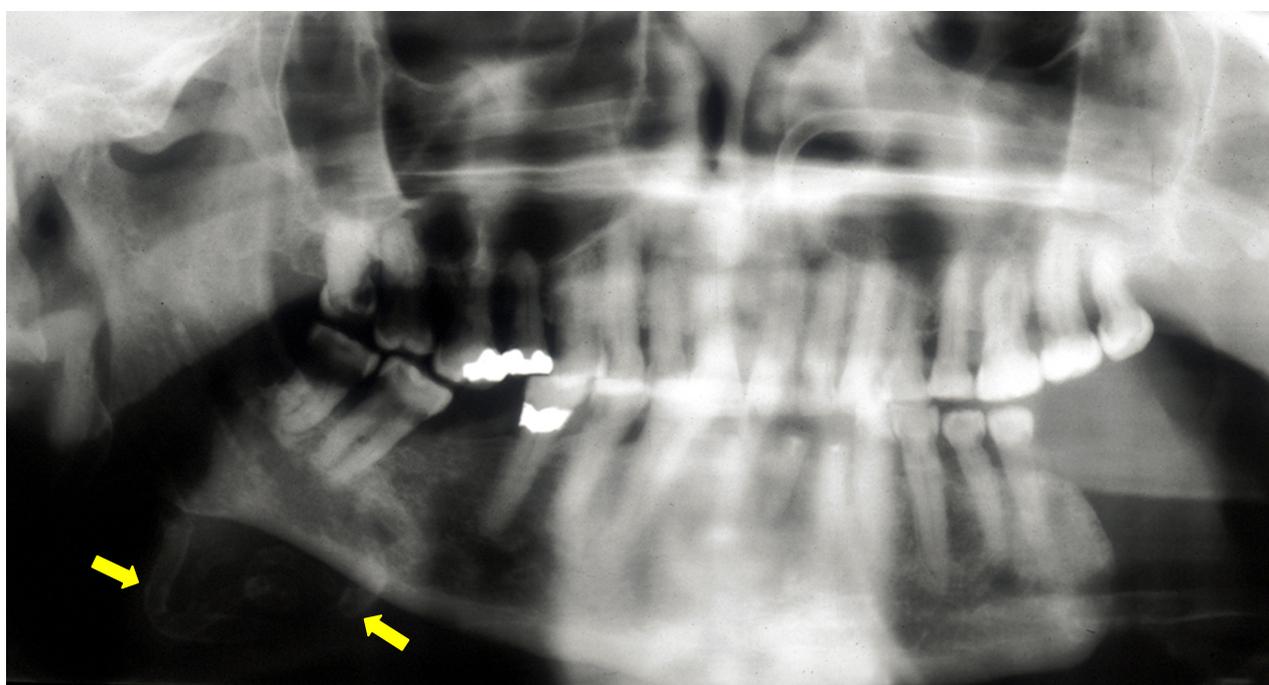


Fig. 5 OPT du 19.01.1991 : calcification de l'artère faciale droite déjà visible.

Fig. 6

Détail de l'OPT du 19.09.1991 : artère faciale
encore plus calcifiée.





Fig. 7

Ulcération du 2^{ème} et 3^{ème} (face plantaire)
orteils gauches (janvier 1991).

Fig. 8

Erythème de l'extrémité du 2^{ème} orteil
droit, principalement dans la région péri -
unguéale (janvier 1992).



Fig. 9

Nécrose touchant tous les orteils du
pied droit avec plusieurs zones
nécrotiques sur le pied ayant nécessité
l'amputation (mars 1992).

3. Calciphylaxie

3.1 Généralités

La calciphylaxie est une maladie rare, potentiellement fatale. Classiquement, c'est un syndrome caractérisé par une nécrose ischémique périphérique et par des calcifications se développant dans les parois vasculaires. Elle se rencontre le plus souvent chez des patients atteints d'insuffisance rénale chronique (IRC) avec une hyperparathyroïdie secondaire. Ce syndrome semble associé à un trouble du métabolisme phospho-calcique⁵⁴.

Pour tenter de mieux comprendre cette maladie multifactorielle, on commencera par un bref rappel des différents métabolismes impliqués dans son étiopathogénie.

3.1.1 Métabolisme du calcium (Fig.1 et 2)

Le calcium joue un rôle important dans la régulation des fonctions cellulaires. Il représente 2% du poids corporel, 99% se trouvent dans le squelette et 1% sous forme dissoute dans les liquides corporels. Dans le plasma, sa concentration est de 2,3 à 2,7 mmol/l et il se trouve sous trois formes³⁴ : lié à des protéines (40% dont 90% avec l'albumine et les 10% restants avec des globulines), ionisé (48%) et sous forme de complexe (12%) avec des phosphates ou des citrates³⁴. La régulation du calcium est sous la dépendance de trois substances hormonales: la parathormone (PTH), la calcitonine, la vitamine D⁶³.

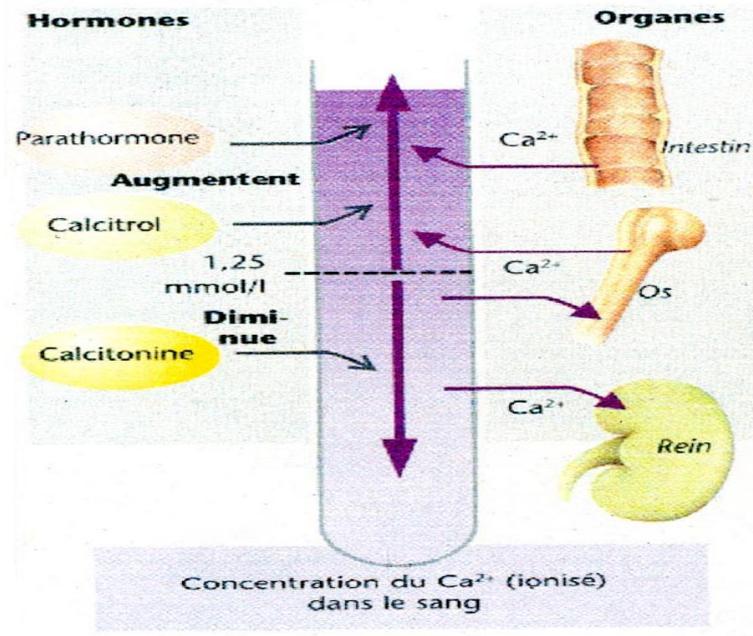


Fig. 1. Facteurs influençant le taux de calcium dans le sang⁶³.

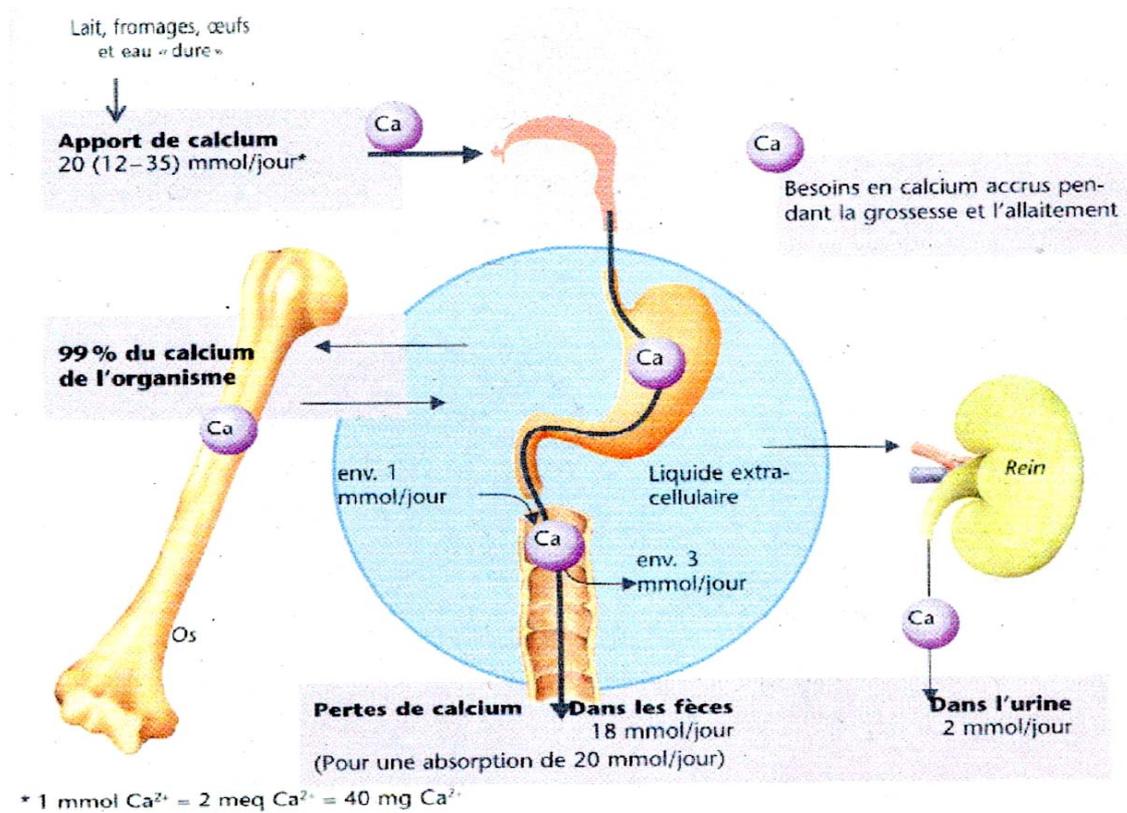


Fig. 2. Régulation du calcium⁶³.

3.1.2 Métabolisme des phosphates

Les phosphates existent dans le plasma sous 2 formes³⁴ : la forme organique (phospholipides) et la forme inorganique (orthophosphates). Celui-ci est réparti de la manière suivante :

- 15% sont liés aux protéines,
- 85% ultrafiltrables.

Les facteurs pouvant influencer la concentration des phosphates sériques sont :

- la concentration du glucose,
- la concentration d'insuline,
- l'alcalose respiratoire,
- le taux d'adrénaline.

Il faut noter que 80% à 95% des phosphates filtrés dans le glomérule sont réabsorbés. La régulation hormonale de l'équilibre du calcium et des phosphates est assurée par la PTH, le calcitriol et, de manière moindre par la calcitonine. Elles agissent principalement sur trois organes : l'intestin, les reins et les os.⁶³

3.1.3 PTH

C'est une hormone peptidique de 84 acides aminés, synthétisée dans les glandes parathyroïdes. La synthèse et la libération de l'hormone sont régulées par la concentration de calcium ionisé dans le plasma. Celui-ci contrôle probablement l'absorption des acides aminés nécessaires à la synthèse de l'hormone. Si la concentration de calcium chute en dessous de sa valeur normale (hypocalcémie), le taux plasmatique de PTH augmente, et inversement. Tous les effets de la PTH tendent à élever la calcémie (Fig. 3)⁶³.

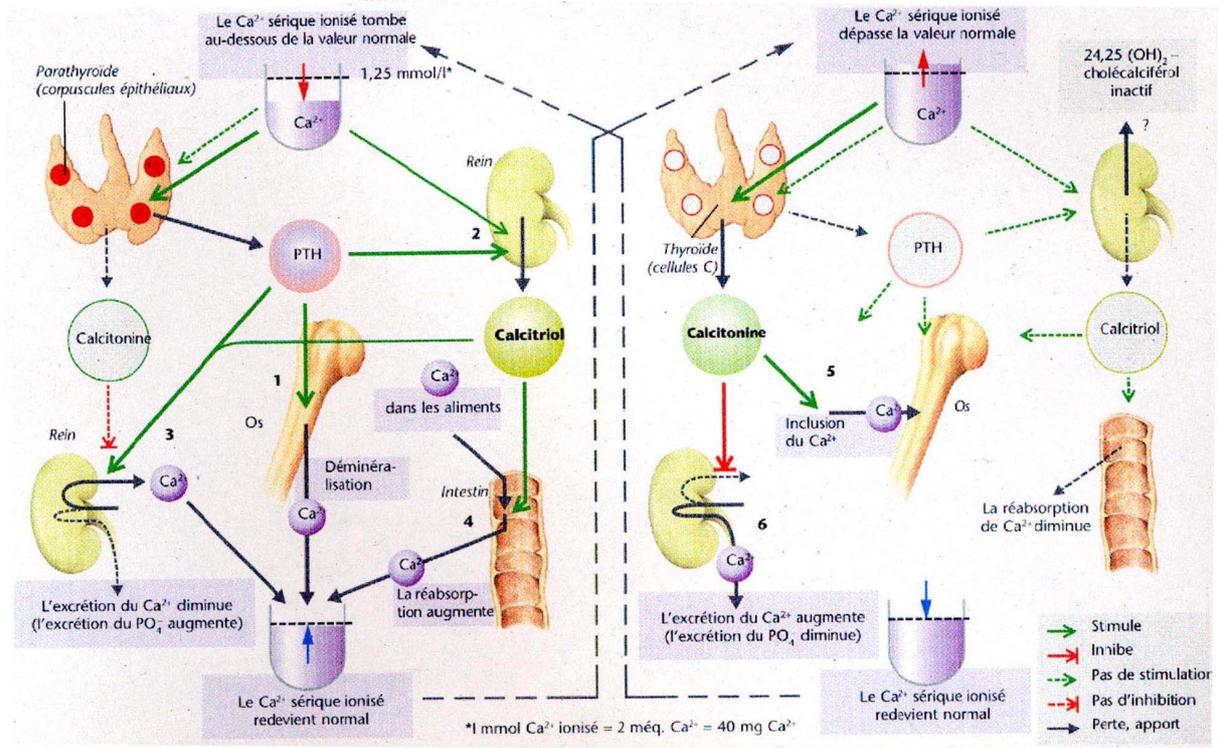


Fig. 3. Régulation hormonale de la concentration de calcium dans le sang⁶³.

3.1.4 Calcitonine

C'est une hormone peptidique de 32 acides aminés, synthétisée dans les cellules parafolliculaires ou cellules C de la thyroïde. L'hypercalcémie augmente considérablement la concentration plasmatique de la calcitonine ; pour une concentration en calcium inférieure à 2mmol/l, le taux de calcitonine n'est plus décelable. La calcitonine diminue la concentration de calcium sérique en agissant principalement sur les os mais également sur les reins^{34, 63}.

3.1.5 Vitamine D (ou calcitriol ou 1,25 - (OH)₂ - cholécalfiférol)

Il s'agit plus d'une hormone que d'une vitamine car elle paraît impliquée dans des interactions neuro-immuno-endocriniennes. Plusieurs organes sont impliqués dans sa synthèse. Dans la peau, l'action des rayons UV permet la transformation du 7-déhydrocholestérol en provitamine D, puis en cholécalfiférol (vitamine D3). Dans le sang, ces différents produits sont liés à une protéine de transport de la vitamine D (α -globuline), pour laquelle la vitamine D3 a la plus grande affinité. Le cholécalfiférol est transformé dans le foie en 25-OH-cholécalfiférol. Ce produit est la principale

forme de stockage, avec une concentration plasmatique de 25 µg/l et une demi-vie de 15 jours. La vitamine D est synthétisée dans le rein (Fig.4). Elle contrôle la concentration plasmatique en calcium et en phosphates en augmentant la réabsorption intestinale ou en inhibant directement la libération de PTH ⁶⁴.

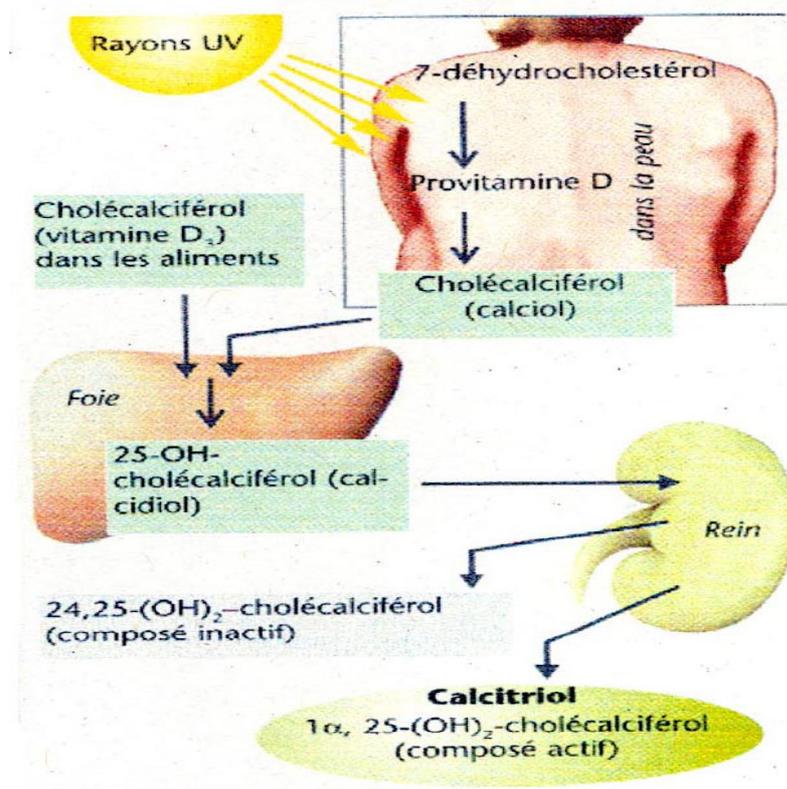


Fig.4. Synthèse de la vitamine D ⁶³.

3.2 Historique

En 1855, Virchow a observé, dans l'IRC, 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, 59}.

En 1898, dans une étude publiée dans les « Guys Hospital reports », Bryant et White décrivent pour

la première fois la calciphylaxie comme un syndrome rare, comportant des calcifications associées à des nécroses ischémiques périphériques^{59, 64}.

En 1962, Selye et al.⁶² présentent un modèle expérimental dans lequel ils définissent la calciphylaxie comme une calcification locale aiguë, secondaire à une réaction d'hypersensibilité favorisée par un traitement topique ou par des facteurs sensibilisants. Cette calcification locale entraîne une inflammation et une sclérose. Selye et al. utilisent le terme d'hypersensibilité qui semble inapproprié puisqu'il ne s'agit pas d'une réaction allergique en relation avec les IgE, comme dans la réaction de type 1 de la classification de Gells et Combs. Avec ses collaborateurs, il développe un modèle animal en sensibilisant des rats par des injections de vitamine D et / ou de PTH, substances qui ont la propriété de mobiliser le calcium systémique. Après un temps de latence, l'introduction d'un facteur précipitant ou «challenger» provoque une calcinose tissulaire brutale². Ce facteur précipitant peut être administré par voie générale, par exemple l'absorption de sels métalliques, entraîne des dépôts calciques dans divers organes ou, autre exemple, l'injection sous-cutanée de certaines substances (sels de fer, albumine, polymyxine, 5-OH tryptamine) provoque une calcification des tissus mous avoisinants. On distingue ainsi deux formes de calciphylaxie : une forme localisée et une forme généralisée¹¹.

La calciphylaxie doit être différenciée des autres syndromes ou maladies où l'on observe aussi des calcifications, surtout parce qu'elle comporte trois étapes respectant un ordre chronologique précis :

- la sensibilisation qui est insuffisante pour produire seule des calcifications,
- la période critique qui correspond au temps de latence entre la réaction d'hypersensibilité et l'induction de la calcification,
- l'agent sensibilisant qui va provoquer chez l'animal sensibilisé une réponse se traduisant par une calcification.

Après application topique de l'agent sensibilisant, la réponse est localisée ; après administration par voie parentérale, elle est généralisée. La calciphylaxie est clairement différente par sa phase de sensibilisation. Dans la calcergie, l'injection de certaines substances provoque des calcifications

localisées sans sensibilisation préalable. Dans la calcinose, l'altération de l'homéostasie du calcium ou des facteurs tissulaires locaux entraînent des dépôts de sels de calcium dans divers organes ⁵.

C'est donc à travers ce modèle expérimental, utilisant un milieu physiologique d'IRC au stade terminal, que la plupart des concepts originaux sur les facteurs prédisposant au développement de la calciphylaxie ont été étudiés. Toutefois, ces conditions expérimentales sont bien différentes de ce que l'on observe en médecine humaine : il n'y a pas d'urémie, ni de calcification de la média, ni d'hyperplasie de l'intima des vaisseaux, ni de nécrose ischémique ⁵.

La calciphylaxie a aussi longtemps été confondue avec la gangrène acrale progressive, rencontrée chez les patients diabétiques ou hémodialysés. Cette dernière se manifeste initialement par une cyanose de l'extrémité des doigts et des orteils qui progresse vers une gangrène sèche aboutissant à une auto-amputation des extrémités affectées. Les lésions ne touchent que les extrémités des membres contrairement à ce que l'on observe dans la calciphylaxie. Un traitement à base de magnésium et de thiosulfates semble ralentir l'évolution mais il ne donne pas de résultats réellement satisfaisants. La gangrène acrale touche autant les hommes que les femmes alors que la calciphylaxie est plus fréquente chez la femme ⁶⁵.

En 1976, Gipstein et al. ²⁹ tentent de définir le syndrome de calciphylaxie, en précisant ses caractéristiques et en regroupant l'ensemble des symptômes souvent complexes que l'on peut observer. En résumé, c'est un syndrome associant calcification vasculaire et nécrose tissulaire, rencontré chez des patients atteints d'IRC. En matière de traitement, Gipstein et al. sont les premiers à décrire une évolution favorable des lésions après parathyroïdectomie ³⁰.

3.3 Epidémiologie

3.3.1 Facteurs de risques

Pour aborder l'épidémiologie de la calciphylaxie, il est nécessaire d'évoquer le facteur de risque le plus important, l'IRC. Et pour en appréhender les mécanismes, il est indispensable de bien connaître la physiologie rénale (Fig.5).

L'IRC correspond à une destruction progressive et irréversible des néphrons quelle qu'en soit la cause. La chronicité de l'affection s'accompagne d'une réduction bilatérale de la taille des reins mise en évidence par différents examens (radiographie de l'abdomen, échotomographie, urographie intraveineuse, examen tomodensitométrique). Des signes secondaires à l'urémie ou à l'ostéodystrophie rénale, témoins d'une IRC ancienne, peuvent également aider au diagnostic. La découverte de cylindres géants dans le sédiment urinaire est spécifique de l'IRC ; ils reflètent l'hypertrophie et la dilatation compensatrices des néphrons résiduels. La protéinurie est fréquente mais non spécifique ; il en est de même de l'hématurie. Lors d'une IRC progressive, l'excrétion rénale des phosphates diminue et la transformation rénale de 25 (OH) D en 1,25 (OH)₂ D active est altérée. Il en résulte une diminution de la réponse à la PTH et une diminution de l'absorption intestinale en calcium, secondaire au déficit en 1,25 (OH)₂ D. L'hypocalcémie ainsi induite stimule la sécrétion des glandes parathyroïdes, entraînant leur hyperplasie et une hyperparathyroïdie secondaire, réversible ; chez quelques malades, la sécrétion peut dépasser la résistance partielle aux actions métaboliques de la PTH et entraîner une hypercalcémie et une hyperphosphorémie.

Les anomalies osseuses rencontrées dans l' IRC sont les suivantes (Fig.6) :

- ostéomalacie (déficit en vitamine D et dépôts d'aluminium et de fer),
- ostéite fibrokystique (par action excessive de la PTH),
- ostéosclérose par remodelage osseux,
- ostéoporose,
- calcifications extra-osseuses qui peuvent intéresser les vaisseaux de calibre moyen, les tissus sous-cutanés, le myocarde, le cristallin et les poumons.

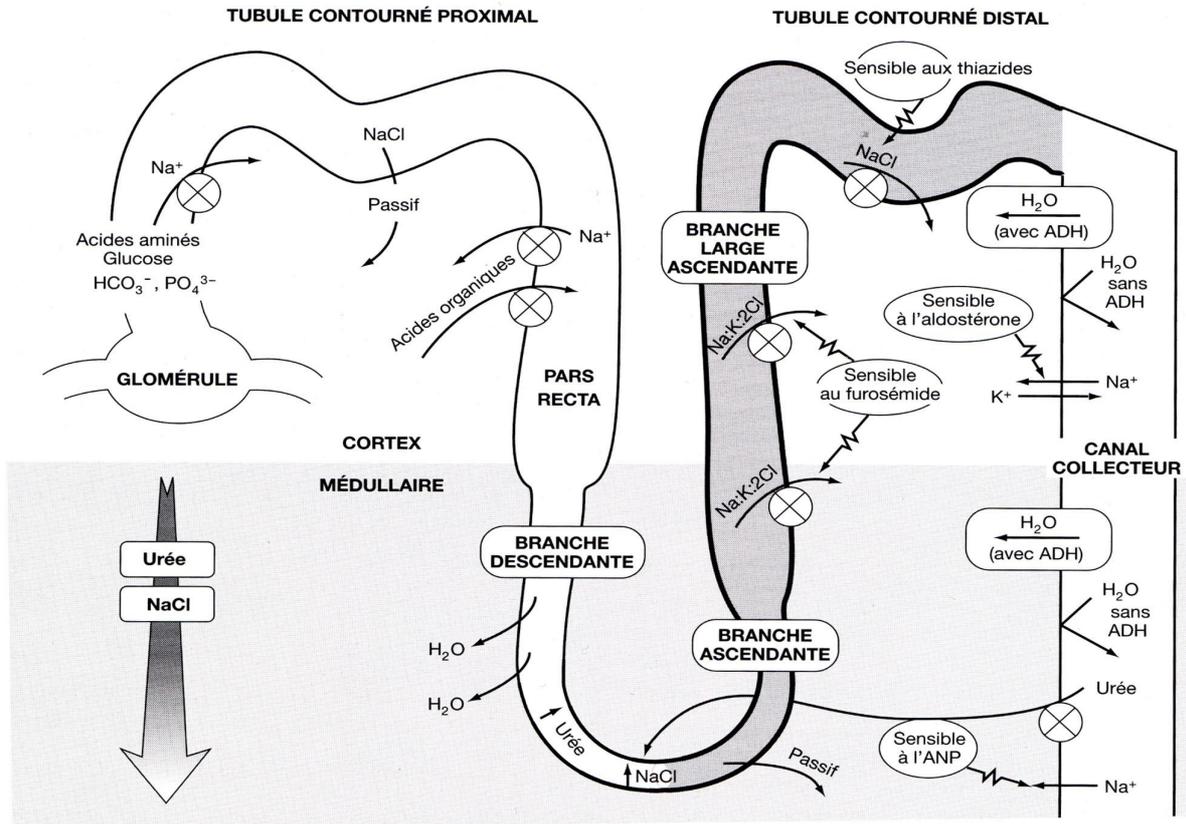


Fig.5. Echanges dans les différents segments anatomiques du néphron chez les mammifères¹⁰

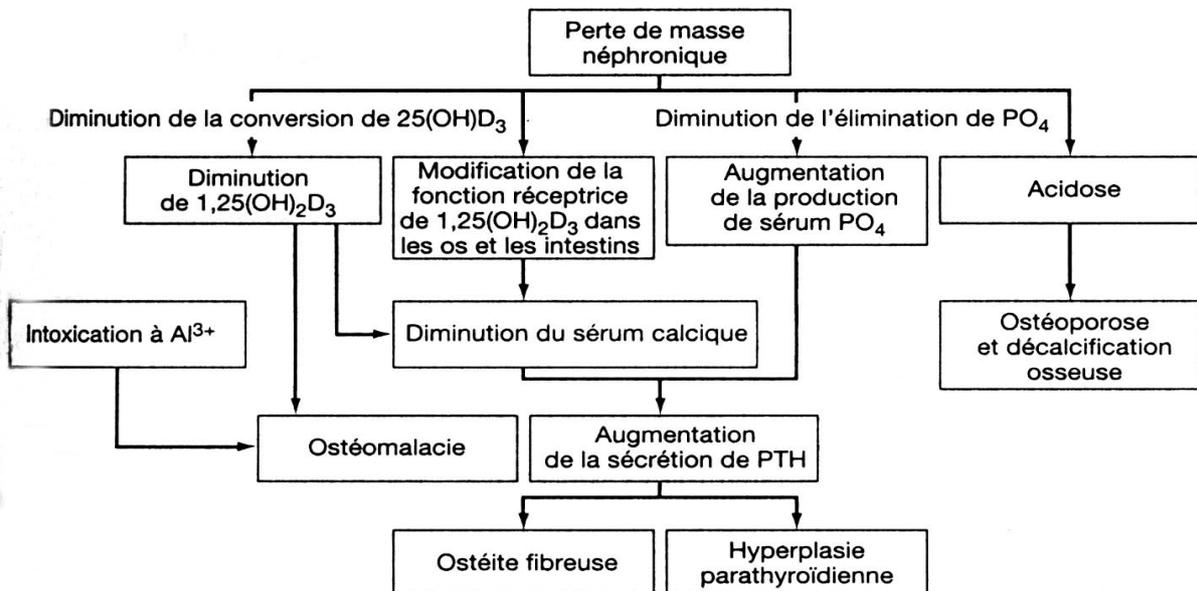


Fig.6. Mécanismes aboutissant au développement des anomalies osseuses dans l'IRC⁴².

Dans l'IRC, le contrôle du taux des phosphates est primordial pour la prévention de l'hyperparathyroïdie secondaire et de la formation des calcifications dans les tissus mous. Au stade initial de l'IRC, le taux de calcitriol est normal et celui de la PTH élevé. Lorsque l'IRC progresse, l'hyperphosphatémie est constante, le taux de calcitriol diminue et l'hyperparathyroïdie progresse. Dans cette situation, un régime restrictif en phosphates augmente la sécrétion de calcitriol et diminue celle de la PTH. La restriction en phosphates n'affecte pas le calcitriol mais la PTH peut baisser. Même avec une diète adéquate en phosphates, la dialyse conventionnelle ne peut pas compenser entièrement l'absorption gastro-intestinale des phosphates. Il est donc nécessaire de recourir à des chélateurs mais certains sont à éviter : par exemple, l'aluminium puisque son accumulation peut engendrer des effets secondaires tels que ostéomalacie, démence, myopathie et anémie. Le carbonate de calcium est le plus utilisé mais son activité dépend de sa concentration, ce qui peut aboutir à une hypercalcémie. L'acétate de calcium possède une capacité de liaison deux fois supérieure à celle du carbonate de calcium¹⁸. En dehors de l'IRC, il y a d'autres facteurs de risque. Chez la femme, l'importance du tissu adipeux prédispose à une hypovascularisation cutanée et sous-cutanée qui pourrait favoriser l'évolution vers la nécrose^{33, 45, 51} ; l'obésité constitue également un facteur de risque important pour le développement de la calciphylaxie⁶⁰. Enfin la race caucasienne semble être plus touchée que la race africaine^{8, 45, 49, 51}.

3.3.2 Incidence et prévalence

La calciphylaxie touche chaque année approximativement 1% des patients hémodialysés^{12, 44, 48}. La prévalence varie de 1% à 4,1% chez les patients hémodialysés^{3, 55, 68} ; Angelis et al.³ rapportent une prévalence de 4,1% dans leur unité de dialyse. La fréquence de la calciphylaxie est plus faible pour les patients sous dialyse péritonéale que pour les patients sous hémodialyse, probablement parce que la balance phospho-calcique est mieux contrôlée¹⁶. Le sex ratio M/F est de 1:3^{12, 30}.

3.4 Aspects histologiques

Il existe des dépôts de calcium dans la média des artères de petit et moyen calibre, associés un épaississement de l'intima. Excepté dans le cas rapporté par Asirvatham et al.⁴, les vaisseaux de gros calibre et la valve aortique ne semblent pas atteints. La prolifération fibreuse de l'intima entraîne un rétrécissement de la lumière vasculaire^{2, 5, 23, 41}. Ces dépôts de calcium peuvent également être observés dans les tissus mous extravasculaires comme le cœur ou d'autres viscères tels que l'estomac, les reins ou les poumons²³. L'aspect histologique des lésions cutanées n'est pas spécifique de la calciphylaxie car il peut être observé dans de nombreuses maladies comportant une nécrose cutanée spontanée²³. Il existe aussi des similitudes avec la nécrose cutanée induite par les anticoagulants vitamine K dépendants¹⁷. La calciphylaxie pourrait représenter la forme endovasculaire d'une maladie inflammatoire avec formation de cristaux de calcium : ces cristaux induiraient une réaction granulomateuse à corps étranger ou stimuleraient l'activité ostéoclastique des cellules géantes, entraînant une prolifération fibroblastique²⁷. Toutefois, radiologiquement, il n'y a aucune évidence d'activité de résorption ostéoclastique. Il semble que la calciphylaxie se développe initialement dans la lame élastique interne et qu'elle gagne ensuite la média ; ce n'est que lorsque la lame élastique interne est détruite que la fibrose touche l'intima. On note également la présence d'un infiltrat inflammatoire chronique périvasculaire et sous-cutané diffus²². Les calcifications précèdent la fibrose endovasculaire et il y a de nombreux aspects évolutifs intermédiaires. La coloration de Von Kossa confirme la présence des dépôts de calcium²³ ; la coloration au bleu de Prusse montre que les calcifications ne contiennent pas de fer. L'absence de cristaux de cholestérol différencie la calciphylaxie de l'artériosclérose. Ahmed et al.² ont démontré que les calcifications sont associées à une augmentation de l'expression de l'ostéopontine dans les cellules musculaires lisses.

Du fait de l'absence de calcifications dans la média dans le modèle expérimental de Selye et al.⁶², certains auteurs ont proposé le terme d'artériopathie urémique calcifiante pour les lésions observées

chez l'homme ^{51, 68}. Ce terme qui est basé sur l'aspect histologique des lésions chez les patients atteints d'IRC, semble plus approprié. Le terme de syndrome gangréneux urémique a également été proposé ³⁶.

3.5 Aspects radiologiques

La découverte de calcifications dans les artères des sujets âgés est fréquente ; elles sont observées plus particulièrement dans l'artériosclérose, le diabète, l'IRC ou l'hyperparathyroïdie ⁴³. Radiologiquement, elles se rencontrent dans les artères de moyen et de gros calibre, plus rarement dans les artères de petit calibre.

Dans l'IRC, on a pu mettre en évidence, grâce à la microradiologie, des calcifications dans des artères de 0.5mm de diamètre. L'hyperparathyroïdie est une cause de calcifications multiples se développant progressivement, et rien ne permet de les différencier des calcifications asymptomatiques retrouvées chez de nombreux sujets dialysés. Ces calcifications qui augmentent avec la durée de la dialyse, aboutissent rarement à une calciphylaxie. Dans les vaisseaux de gros calibre, on note la présence de calcifications secondaires à la sclérose de la média et, quelquefois, des calcifications dans les tissus mous et dans différents viscères. La détection radiologique des calcifications dans les vaisseaux d'un diamètre inférieur à 1 mm semble être plus spécifique mais la radiographie ne permet pas la détection de nombreuses petites calcifications dont la taille ne dépasse pas 0.1mm. La xéroradiographie joue un rôle prépondérant dans le diagnostic précoce de cette maladie rare dont la fréquence augmente avec la survie prolongée des sujets dialysés puis transplantés rénaux ⁴⁹. Largement utilisé pour la mammographie, elle consiste à reproduire une image électrostatique sur une plaque de sélénium, sans utiliser le film radiographique traditionnel ; l'image est conservée sur un papier plastifié. Ce procédé permet de détecter de minuscules dépôts calciques dans des vaisseaux de 0,1 mm ⁴³. En complément aux examens de routine (mesure de la

concentration sérique de calcium, des phosphates, des phosphatases alcalines et de la PTH), elle permet de dépister la calciphylaxie au stade initial, bien avant l'apparition des nécroses cutanées.

3.6 Manifestations cliniques

3.6.1 Manifestations cutanéomuqueuses

Classiquement, au stade initial, les lésions cutanées sont constituées par des plages violacées rappelant le livedo reticularis ; elles sont accompagnées d'un prurit et elles vont évoluer vers une nécrose superficielle avec formation d'escarre. Elles sont habituellement bilatérales et symétriques^{45, 49}. Elles touchent principalement les bras, les doigts, la moitié inférieure de la paroi abdominale, les cuisses, les fesses, les mollets, les talons et les orteils ; aucun cas intéressant l'extrémité céphalique n'a été rapporté. Ces nécroses cutanées n'ont aucune tendance à la guérison spontanée et, en raison de l'ischémie sous-jacente, la surinfection est difficilement contrôlable et peut engendrer une septicémie. Elles sont accompagnées de douleurs dont l'intensité contraste en général avec la discrétion clinique des lésions^{23, 45, 50}. Les douleurs sont souvent réfractaires aux analgésiques usuels et nécessitent la prescription d'analgésiques plus puissants⁶⁸. Secondairement, des nodules sous-cutanés mobiles et douloureux apparaissent. Les lésions cutanées peuvent être isolées ou multiples, touchant différentes régions corporelles^{68, 69}. Certaines localisations sont rares : par exemple, un cas de nécrose du pénis a été rapporté par Boccaletti et al.⁹. Un homme de 72 ans, hémodialysé, avec une insuffisance respiratoire obstructive chronique et une hyperparathyroïdie secondaire, voit apparaître des plages violacées sur le gland ; elles ont rapidement évolué vers des ulcérations nécrotiques reposant sur une base indurée. Le traitement à base de bétaméthasone et de prednisone n'apporte aucune amélioration. Puis une autre ulcération très douloureuse, recouverte d'une escarre noire, apparaît sur la malléole externe gauche. Le résultat des analyses montre une concentration en PTH et en phosphatases alcalines trop élevée. Les cultures bactériennes sont négatives et l'échographie révèle des calcifications dans les corps

caverneux. Une coloration Von Kossa est effectuée sur la biopsie pour mettre en évidence les dépôts de calcium : elle confirme le diagnostic de calciphylaxie.

3.6.2 Manifestations musculaires

L'atteinte musculaire peut se traduire par une myopathie ou une rhabdomyosite, dues à une lésion des sarcolemmes des muscles striés squelettiques⁵⁸ ; elle touche principalement les muscles intercostaux, le muscle pectoral, le deltoïde, le psoas-iliaque, le quadriceps et le tibial antérieur. Contrairement à ce que l'on observe dans les autres affections vasculaires périphériques s'accompagnant d'une nécrose, les pouls périphériques, superficiel et profond, restent palpables⁴⁵. Richardson puis Goodhue (in²¹) ont été les premiers à décrire une myopathie proximale douloureuse, secondaire à une nécrose musculaire ischémique. Elle peut même, dans de rares cas, précéder les lésions cutanées. Ces lésions musculaires comportent une atrophie des myofibres de type 1 et 2, sans dépôts lipidiques, contrairement à ce que l'on observe dans une myopathie induite par l'administration prolongée de corticostéroïdes. Dans ce cas, l'atrophie intéresse principalement les myofibres de type 2 et il existe des dépôts lipidiques dans les myofibres de type 1. L'atteinte des muscles striés squelettiques se traduit par une faiblesse musculaire, une sensibilité anormale et une myosite.

3.6.3 Manifestations abdominales

La péritonite sclérosante calcifiante est rencontrée chez les patients sous dialyse péritonéale. C'est une infection de la paroi abdominale avec calcifications intra-abdominales, souvent accompagnée de douleurs. La péritonite des patients sous dialyse péritonéale implique habituellement des germes d'origine cutanée. La physiopathologie de l'infection est semblable à celle des infections liées aux cathéters, dans lesquelles les germes cutanés migrent le long du cathéter qui, à la fois, sert de porte d'entrée et joue le rôle de corps étranger. L'étiologie de la péritonite sclérosante calcifiante reste pourtant incertaine. Plusieurs éléments ont été incriminés : la solution tampon d'acétate, le liquide de dialyse péritonéal, le processus de stérilisation, la chlorhexidine et le désordre de la balance calcique¹⁶. Chez les patients soumis à des dialyses péritonéales et présentant des symptômes

intestinaux persistants, il est conseillé de réaliser une radiographie abdominale et un examen tomodensitométrique pour exclure une péritonite sclérosante ou des calcifications intestinales qui imposeraient un changement de thérapie, voire de dialyse¹⁶. Rappelons que l'hémodialyse (Fig.7) fait appel au processus de diffusion à travers une membrane semi-perméable permettant de soustraire du sang certaines substances et d'en ajouter d'autres. Le débit sanguin constant d'un côté de la membrane et le rinçage par une solution de dialysat de l'autre permettent l'élimination des déchets comme dans la filtration glomérulaire. En modifiant la composition du dialysat, la géométrie du dialyseur, le type et la surface de la membrane de dialyse, la fréquence et la durée des séances, les patients en IRC terminale peuvent être maintenus en bon état général sur des périodes prolongées¹⁶.

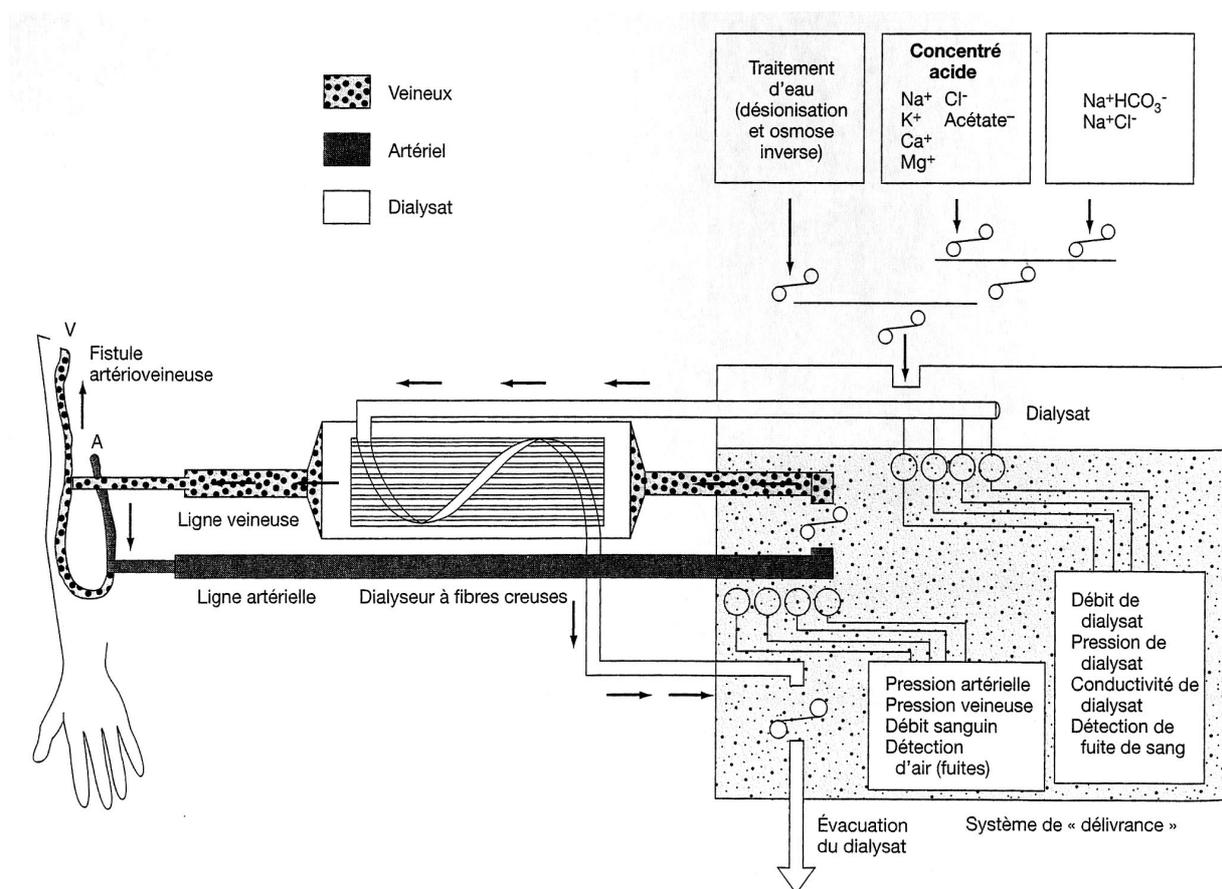


Fig. 7. Principe de l'hémodialyse¹³.

3.6.4 Manifestations cardiovasculaires

Des calcifications valvulaires et intracardiaques sont rencontrées chez les dialysés, mais il y a rarement des lésions cardiaques ou une atteinte des gros troncs et de la valve aortique dans la calciphylaxie²⁵. Asirvatham et al.⁴ ont rapporté un cas avec des lésions de la valve aortique mises en évidence par une échocardiographie transoesophagienne.

Le développement paradoxal de thromboses après administration de warfarine est lié à la diminution très précoce du taux plasmatique des substances anticoagulantes vitamine K dépendantes, en particulier de la protéine C⁵². Ceci aboutit momentanément à un état d'hypercoagulabilité. Tous les patients de l'étude étaient au stade d'IRC terminale sans dialyse, présentant des calcifications vasculaires et tissulaires radiologiquement évidentes, et des nécroses cutanées.

Selon MacLean et al.⁴⁶, la calciphylaxie correspond à une calcinose locale aiguë, suivie d'une inflammation et d'une fibrose. Ils distinguent 2 types de calciphylaxie se traduisant:

- soit par des calcifications observées dans le tissu conjonctif de différents organes,
- soit par des calcifications dans la média des petits vaisseaux, entraînant ischémie et nécrose.

L'examen histologique montre des calcifications ectopiques dans le tissu sous-cutané, avec une prédisposition pour la localisation vasculaire. Les vaisseaux de petit et de moyen calibre contiennent des calcifications dans la média. Différentes analyses de laboratoire ont été effectuées et se sont toutes avérées normales. Aucun patient n'avait de coagulopathies importantes, toutefois quelques patients présentaient des déficits en protéines C et S. Les trois quarts des patients ont subi une parathyroïdectomie et ont vu leur état s'améliorer^{36,51}.

L'hyperparathyroïdie secondaire, induite par une IRC, est la conséquence d'une synthèse inadéquate de 1,25(OH)₂ vitamine D3 par le rein malade avec hyperphosphatémie et hypocalcémie. Ceci entraîne une augmentation de la sécrétion de PTH. Au cours de l'évolution, on peut voir apparaître une hyperparathyroïdie tertiaire (hyperplasie monoclonale, et non polyclonale, des

glandes parathyroïdes qui est irréversible) se traduisant par un fonctionnement autonome des glandes parathyroïdes hyperplasiques.

3.6.5 Manifestations stomatologiques

Les manifestations cliniques de la calciphylaxie intéressant la cavité buccale restent peu nombreuses et n'apparaissent généralement pas au stade initial. Mathur et al.⁴⁸ rapportent le cas d'un patient présentant des nécroses cutanées intéressant la face, ce qui représente une localisation rare. Bedoya et al.⁷ montrent qu'exceptionnellement, les manifestations stomatologiques peuvent précéder toutes les autres. Ils rapportent le cas d'un patient de 43 ans en IRC, atteint de calciphylaxie et présentant des lésions touchant la cavité buccale. L'hémilangue gauche devient subitement très douloureuse et violacée. Après 48 heures, elle se nécrose et une hémorragie importante oblige à réaliser une hémiglossectomie avec ligature de la carotide externe. Conn et al.¹⁵ rapportent également le cas d'une patiente atteinte de calciphylaxie et dont les radiographies dentaires montrent une résorption de l'os alvéolaire des maxillaires sans démontrer toutefois une corrélation entre celle-ci et la calciphylaxie.

3.7 Evolution

Elle est souvent fatale : le taux de mortalité est d'environ 60% et le décès résulte le plus souvent d'une septicémie. Le taux de mortalité semble supérieur chez les patients atteints de lésions proximales. Hafner et al.³² retrouvent 63% de décès chez les patients atteints de lésions proximales et 23% seulement chez les patients ayant des lésions distales. Ils démontrent également qu'il y a une amélioration chez 65% des patients après parathyroïdectomie et chez seulement 35% des patients qui n'ont pas eu de parathyroïdectomie³². Dans l'étude de Fine et Zacharias²⁶, le taux de mortalité est de 33% chez les patients qui ne présentent pas encore d'ulcérations cutanées ischémiques et elle s'élève à 80% lorsque les ulcérations sont présentes. Selon eux, la calciphylaxie est très fréquente chez les sujets dialysés contrairement à ce que laisse penser la littérature. Les patients ne présentant

pas d'ulcérations répondent bien à un traitement par les corticostéroïdes. Après l'apparition des ulcérations, le taux de survie à 6 mois chute de façon importante.

3.8 Hypothèses étiopathogéniques

L'étiopathogénie de la calciphylaxie reste incertaine même si la théorie de Selye et al. faisant intervenir un agent sensibilisant est généralement acceptée^{2, 50}. La physiopathologie des différentes interactions entre agents sensibilisants et agents déclenchants conduisant à des dépôts de calcium n'est pas encore élucidée. Devant des manifestations cutanées caractéristiques, le diagnostic de calciphylaxie est posé même si la concentration sérique du calcium, des phosphates ou de la PTH est normale ou en l'absence d'une insuffisance rénale sévère^{8, 64}. Le développement de ces lésions ne semble pas être obligatoirement lié à une atteinte rénale sévère⁵. Toutefois, la calciphylaxie est le plus souvent retrouvée chez des patients souffrant d'une IRC au stade terminal, avec une fréquence qui semble avoir augmenté au cours de la dernière décennie^{3, 33}.

Les causes les plus fréquemment évoquées sont les suivantes^{20, 50, 68} :

- l'hyperparathyroïdie,
- un rapport calcium/phosphates anormalement élevé,
- l'injection d'albumine,
- un traitement par corticostéroïdes ou d'autres immunosuppresseurs,
- un déficit en protéine C de type qualitatif,
- un déficit en protéine S de type quantitatif,
- la présence d'anticoagulants circulants en relation avec une maladie auto-immune,
- un trouble du métabolisme de l'acide oxalique.

Mazhar et al.⁵¹ ont mis en évidence des facteurs de risque variant selon le sexe et la race du sujet. D'autres facteurs de risque tels un taux d'albumine sérique faible, une concentration élevée des

phosphatases alcalines, et une hyperphosphatémie favoriseraient le développement de la calciphylaxie.^{3, 8, 51}

Les raisons les plus fréquentes d'échec du contrôle de la phosphatémie sont :

- le manque de compliance du patient,
- la prescription inadéquate des liants,
- le faible taux de dissolution des génériques du carbonate de calcium car, et surtout, leur efficacité est très variable : n'étant pas considérés comme des médicaments, la FDA n'exerce aucun contrôle¹⁸,
- l'hyperparathyroïdie sévère.

3.8.1 Hyperparathyroïdie

Dans l'étude de Fischer et al.²⁷, 88 des 97 cas de patients atteints de calciphylaxie présentent une IRC, souvent accompagnée d'une hyperparathyroïdie secondaire ou tertiaire ; 8 cas sont associés à un hyperparathyroïdie primaire et 1 cas à une hypercalcémie maligne sans hyperparathyroïdie ou IRC. Les facteurs favorisants majeurs sont le taux de PTH, du calcium et des phosphates. Selon eux, les dépôts de calcium rencontrés dans la calciphylaxie ressemblent à la forme endovasculaire de la pseudo-goutte, associée à une réaction inflammatoire.

3.8.2 Déficit en protéine C

Les protéines C et S ont une activité antithrombotique: leur déficit congénital se traduit par des troubles thrombo-emboliques récurrents. La coumarine diminue le taux des protéines C et S plus rapidement que celui des facteurs de la coagulation vitamine K dépendants³⁸ : il peut survenir, au début de traitement, des nécroses cutanées par thrombose si le patient présente un déficit congénital pour l'une de ces deux protéines. Selon Barri et al.⁶, la calciphylaxie pourrait être due à un état d'hypercoagulabilité dû à un déficit en protéine C : ce déficit serait responsable de thromboses dans les veinules provoquant nécrose cutanée et gangrène.

Chez les patients atteints par le VIH, on observe des modifications de la coagulation, plus particulièrement de la protéine C. Mehta et al.⁵² ont proposé de mesurer le taux de protéine C et son

activité fonctionnelle chez des patients séropositifs pour le VIH et atteints d'une IRC sévère. Ils ont observé une baisse significative de l'activité de la protéine C. Cet inhibiteur de la coagulation semble jouer un rôle non négligeable dans les nécroses cutanées observées chez les patients atteints de calciphylaxie.

Ces facteurs pourraient être impliqués dans la pathogenèse des nécroses cutanées. Lors de l'administration d'anticoagulants vitamine K dépendants à des sujets présentant un état d'hypercoagulabilité, on observe précocement des nécroses cutanées. Elles se rencontrent chez 0,01 à 0.1% de l'ensemble des patients traités¹⁷. Le patient-type est une femme d'âge moyen, obèse et traitée par la warfarine pour une embolie pulmonaire, une thrombophlébite ou une chirurgie cardiovasculaire de type valvulaire. La plupart des auteurs préconisent l'arrêt immédiat de la warfarine lorsqu'un épisode de nécrose survient, même si cet arrêt n'a pas beaucoup d'influence sur l'évolution des nécroses¹⁷.

Le mécanisme physiopathologique n'est pas entièrement compris. L'état d'hypercoagulabilité présent avant l'administration de la warfarine semble en partie responsable. La warfarine diminue le taux de la protéine C et du facteur VII intervenant de la voie extrinsèque de la coagulation avant que les autres facteurs de la voie intrinsèque ne soient touchés à leur tour. Par conséquent, la chute du taux de protéine C favorise la coagulation par la voie intrinsèque : cela se traduit par l'apparition de nécroses 3 à 5 jours après le début du traitement par la warfarine⁵³.

D'autres hypothèses ont été proposées par De Franzo et al.¹⁷, comme par exemple, une hypersensibilité immunologique à la warfarine ou une toxicité de la warfarine.

L'héparine inhibe entre autres les facteurs de la coagulation vitamine K dépendants : elle devrait donc être administrée systématiquement avant la warfarine pour éviter les nécroses cutanées. Goyal et al.³¹ ont évoqué le rôle étiologique de la chimiothérapie qui induirait un déficit en protéines C et S.

3.8.3 Corticostéroïdes, immunosuppresseurs et médicaments cytotoxiques

L'administration de corticostéroïdes ou de médicaments cytotoxiques après transplantation pourraient jouer un rôle dans l'apparition de calcifications tissulaires^{5, 54}. Les corticostéroïdes semblent impliqués dans la progression des calcifications de la média des artères⁵⁹. Après transplantation rénale, le traitement immunosuppresseur pourrait aussi favoriser la survenue de complications⁵.

3.8.4 Albumine

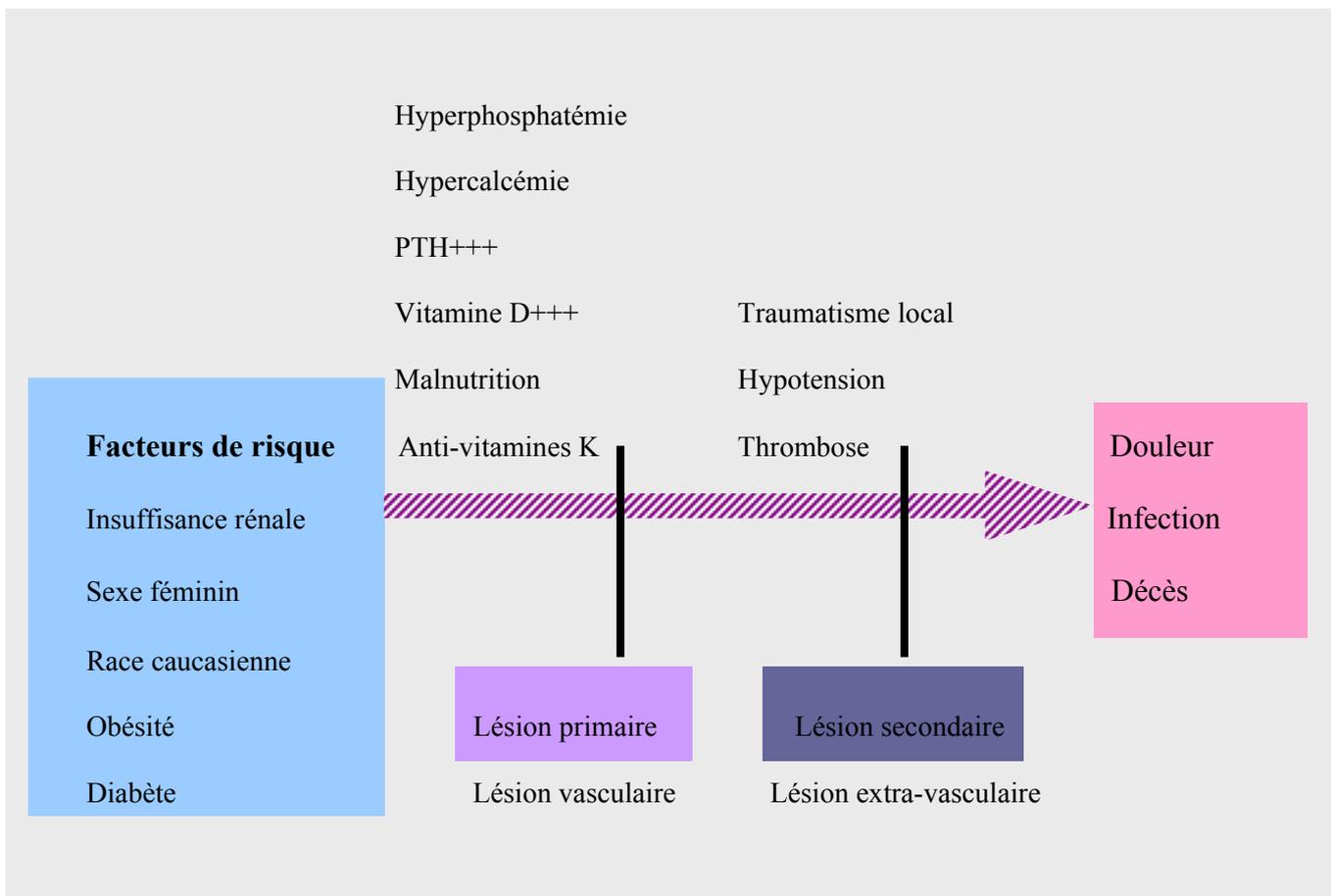
Un taux d'albumine sérique faible constitue un facteur de risque car il engendre une mauvaise cicatrisation des plaies et s'accompagne d'un risque infectieux augmenté⁵¹. Certains patients ont même développé ce syndrome après l'injection d'albumine ou de fer, agents également sensibilisants dans le modèle de Selye et al.⁶².

3.8.5 Maladie de Crohn

Barri et al.⁶ ont rapporté le cas d'un patient atteint d'une maladie de Crohn avec une IRC modérée qui a développé une calciphylaxie ; il s'agit du premier et unique cas rapporté. La malabsorption ainsi que la stéathorrhée causée par les résections intestinales extensives ont, selon les auteurs, favorisé le développement d'une hyperparathyroïdie secondaire. Il semble préférable d'attendre la publication éventuelle d'autres cas pour avoir plus de détails avant de conclure que cette maladie participe au développement précoce de la calciphylaxie.

3.8.6 Diabète

Ruggian et al.⁶⁰ ont montré que les injections sous-cutanées d'insuline chez le diabétique joueraient un rôle dans le développement de la calciphylaxie. Elles peuvent favoriser le développement d'une ischémie locale. La lipoatrophie, rencontrée chez le diabétique, est probablement due à une réaction immune dirigée contre l'insuline. Les médiateurs de l'immunité, en provoquant la destruction de l'endothélium des artères calcifiées, activent la cascade des facteurs de la coagulation provoquant l'ischémie et la calciphylaxie.



Tab. 1. Facteurs favorisant le développement de la calciphylaxie⁶⁸.

En résumé, les facteurs de risque semblent être les suivants^{6, 45, 51, 68} :

- IRC
- taux de Ca et de P élevé
- obésité
- race caucasienne
- sexe féminin
- taux d'albumine sérique bas
- concentration élevée en phosphatases alcalines
- corticostéroïdes, médicaments cytotoxiques et immunosuppresseurs
- surcharge en fer
- diabète

L'hypotension a également été citée par Wilmer et al.⁶⁸ comme facteur de risque. Elle survient en général après une chirurgie ou une septicémie et elle prédispose au développement des lésions cutanées ischémiques.

Le développement de la calciphylaxie peut être considéré comme un processus se déroulant en deux étapes, avec des facteurs de risque intervenant à des niveaux différents (Tab. 1)

3.9 Diagnostic différentiel

Il n'existe pas d'examen spécifique permettant de poser avec certitude le diagnostic de calciphylaxie. L'observation de lésions bilatérales et symétriques, la présence d'une douleur intense ainsi qu'une nécrose superficielle avec la persistance d'un pouls périphérique, superficiel et profond, sont des caractéristiques cliniques importantes qui permettent, avec la biopsie cutanée, de confirmer le diagnostic de calciphylaxie^{21, 45}. Les calcifications des tissus mous peuvent représenter une réponse locale ou le symptôme d'une maladie sous-jacente³⁴. L'approche du patient et son traitement varient grandement selon l'étiologie des calcifications. Il y a apparemment de nombreuses étiologies mais il semble, en réalité, que des entités cliniques similaires soient désignées par des noms différents alors qu'elles relèvent probablement des mécanismes étiopathogéniques similaires.

Il est nécessaire de différencier la calciphylaxie des maladies vasculaires périphériques, de l'embolie au cholestérol, de l'endocardite marantique, d'un déficit en protéine C, d'une cryoglobulinémie ou d'une sclérodermie.

3.9.1 Calcification artérielle de l'enfant

La calcification artérielle de l'enfant présente des similitudes avec la calciphylaxie mais elle diffère par son origine génétique. L'ischémie est généralement viscérale. Le taux du calcium et des phosphates sont normaux et on note l'absence d'hyperparathyroïdie. La majorité de ces patients décède d'un infarctus.

3.9.2 Maladie de Mönckeberg

Elle touche des sujets âgés ayant un métabolisme calcique normal. Les lésions vasculaires semblent identiques à celles de la calciphylaxie mais il n'y a pas d'ischémie². Les principales cellules impliquées sont les cellules musculaires lisses de la média qui se différencient en cellules ostéoblastiques-like sécrétant de l'ostéopontine contenue dans des vésicules. On retrouve des calcifications localisées dans les organes internes et le tissu sous-cutané, sans atteinte du revêtement cutané comme dans la calciphylaxie. Le taux du calcium et des phosphates est très élevé contrairement à ce que l'on observe dans la calciphylaxie⁶⁶. Dans la maladie de Mönckeberg, on note l'absence de rétrécissement de la lumière vasculaire, d'inflammation, d'hyperplasie fibreuse ou de thrombose, qui sont propres à la calciphylaxie.

3.9.3 Maladie de Horton

La maladie de Horton, ou artérite temporale superficielle, constitue l'expression commune d'une artérite systémique intéressant les vaisseaux de moyen et gros calibre⁴⁷. C'est une artérite segmentaire où l'infiltrat inflammatoire lymphocytaire comporte quelques cellules géantes ; cet infiltrat s'accompagne d'une prolifération de l'intima et d'une destruction de la lame élastique interne. Elle s'observe chez des sujets âgés et elle donne des nécroses cutanées qui intéressent l'extrémité céphalique, touchant plus les femmes que les hommes ; elle survient souvent en relation avec une maladie rhumatismale⁶¹. La corticothérapie entraîne une évolution rapidement favorable ; la posologie initiale recommandée est de 40 à 60 mg par jour de prednisone pendant 1 mois.

3.9.4 Hyperoxalurie primaire de type 1

L'hyperoxalurie primaire de type 1 est une maladie autosomale, récessive, secondaire le plus souvent à un déficit de l'enzyme hépatique peroxysomale alanine, entraînant une accumulation de l'oxalate qui se dépose dans les tissus (l'os, le cœur, les vaisseaux, la peau...). L'excrétion urinaire de l'acide oxalique s'accompagne d'une néphrocalcinose évoluant rapidement vers une insuffisance rénale. Le tableau clinique est similaire à celui de la calciphylaxie : livedo reticularis des extrémités, érythème douloureux, plaques indurées sur les fesses et les cuisses avec apparition d'ulcérations

nécrotiques. Sur la biopsie, on observe des cristaux d'oxalate et la baisse de l'activité de la glycolate aminotransférase confirme le diagnostic d'hyperoxalurie primaire de type 1. L'oxalose systémique est le plus souvent secondaire à une IRC rencontrée chez les patients dialysés depuis longtemps.

3.9.5 Autres causes de nécroses périphériques

Il y a bien d'autres causes de nécroses périphériques:

- angéite d'hypersensibilité,
- sclérodermie,
- syndrome de CREST (Calcinosis, Raynaud's phenomenon, Esophageal dysfunction, Sclerodactyly, Telangiectasia),
- artériosclérose,
- lupus érythémateux,
- syndrome de Sjögren,
- métaplasie myéloïde,
- embolie septique,
- périartérite noueuse,
- carcinome.

Selon Pulitzer et al.⁵⁷, le calibre des vaisseaux touchés dans l'artériosclérose ou dans la maladie de Mönckeberg est habituellement plus large que celui des vaisseaux atteints dans l'hyperparathyroïdie. Il serait donc plus prudent de parler d'une séquelle non spécifique d'une blessure vasculaire.

Dans l'insuffisance artérielle, les lésions vasculaires ont un développement plus progressif que dans la calciphylaxie. Elles ne sont pas symptomatiques et ne se forment pas simultanément en plusieurs endroits⁶⁹.

3.9.6 Gangrène pyogène

Elle a été décrite par Joseph Jones en 1871. Jadis appelée gangrène streptococcique, elle peut être due à des streptocoques du groupe A, à une flore mixte aérobie et anaérobie ou entrer dans le cadre

d'une gangrène gazeuse due à *Clostridium perfringens*. Elle touche autant les hommes que les femmes, survient toujours après un traumatisme, et on retrouve souvent un terrain prédisposant : alcool, diabète, artériosclérose, atteinte du tissu conjonctif ³⁹ . Le traitement comprend un débridement chirurgical agressif de tout le tissu nécrotique, voire une amputation, et une antibiothérapie adaptée à l'évolution de la flore bactérienne. Un support nutritionnel ainsi qu'un contrôle des fluides est indispensable.

3.9.7 Fasciite nécrosante

Elle est due à *Streptococcus pyogenes*. Elle a augmenté en fréquence et en sévérité depuis 1985. Elle débute souvent en profondeur après un traumatisme minime et non pénétrant, par exemple, une ecchymose. L'ensemencement du site se ferait par une bactériémie transitoire mais, chez la plupart des patients, on ne retrouve aucun antécédent d'infection streptococcique ^{39,67} .

3.9.8 Gangrène gazeuse

La gangrène gazeuse survient habituellement après une blessure grave, pénétrante, avec interruption de la vascularisation et introduction de terre dans la plaie. Elle est due habituellement à *Clostridium perfringens*, *septicum* ou *histolyticus*³⁹ .

3.9.9 Déficit en protéine S

Lorsqu'on note la présence d'ulcérations cutanées chez des patients dialysés ou en insuffisance rénale terminale, il est nécessaire de tester l'état d'hypercoagulabilité pour détecter un déficit en protéine S.

3.9.10 Syndrome TIH

Le « syndrome TIH » ou « syndrome de thrombopénie induite par l'héparine » correspond à une réponse immunitaire déclenchée par l'héparine complexée avec le facteur plaquettaire 4 et caractérisée par la présence d'anticorps « TIH » ¹⁹ . Il se traduit par une thrombopénie, des thromboses paradoxales et des nécroses cutanées. Celles-ci touchent environ 10 à 20% des patients atteints du syndrome TIH ; elles sont localisées au site d'injection de l'héparine ou à distance. Le

lien entre le syndrome TIIH et ces nécroses cutanées n'est pas toujours évident puisqu'elles peuvent être observées en l'absence de thrombopénie. Elles sont caractérisées par des agrégats plaquettaires intéressant la microvasculature dermique¹⁹.

Chez le patient en IRC terminale, le diagnostic différentiel est complexe. L'héparine de haut poids moléculaire cause plus souvent de complications que celle de bas poids moléculaire. On note aussi la présence d'anticorps « TIIH » qui sont probablement impliqués dans la pathogenèse de ces lésions. Comme la plupart des patients hémodialysés reçoivent de l'héparine lors de l'hémodialyse, il est étonnant de ne pas retrouver plus souvent des ulcérations cutanées induites par l'héparine. Cela est peut-être dû à un diagnostic erroné ou à une confusion avec les manifestations cliniques de la calciphylaxie. Aucune étude n'a analysé l'incidence des anticorps « TIIH » dans les cas de calciphylaxie rapportés. Dans le syndrome TIIH, il est nécessaire d'arrêter rapidement l'héparine et d'introduire un autre anticoagulant avec des agents tels que l'hirudine, par exemple, pour inhiber la synthèse de la thrombine¹⁹.

Enfin dans le diagnostic différentiel, on doit envisager d'autres affections susceptibles de comporter des ulcérations cutanées (Tab. 2.):

Affections	Pathogénie/diagnostic
Vasculite systémique	Nécrose fibrinoïde
Thrombose induite par l'héparine	Thrombose microvasculaire, anticorps TIH
Nécrose cutanée due aux antivitamines K	Thrombose microvasculaire
Coagulation intravasculaire disséminée	Thrombose microvasculaire
Syndrome des anticorps antiphospholipides	Thrombose microvasculaire
Cryofibrinogénémie	Vasculite purpurique
Panniculite pancréatique	Panniculite, amylase, douleurs abdominales
Fasciite nécrosante	Nécrose des fascias (streptococcus A-β hémolytique)
Embolie infectieuse	Endocardite bactérienne
Gangrène pyogène	Dermatose neutrophile, papulopustules, folliculites ulcérantes

Tab. 2. Autres affections pouvant comporter des ulcérations cutanées (modifié d'après ¹⁹).

Le diagnostic différentiel repose donc sur le tableau clinique, la biopsie cutanée, le taux sérique de calcium, des phosphates, de la PTH ainsi que la connaissance de la population présentant le risque de développer une calciphylaxie, comme les patients en IRC.

3.10 Traitement

Le traitement de la calciphylaxie est souvent peu satisfaisant, controversé et, pour être efficace, il doit être précoce. Le développement de la calciphylaxie dans l'IRC dépend de nombreux facteurs.

Plusieurs approches thérapeutiques ont été proposées mais elles sont toutes limitées par l'IRC²². En pratique, il y a deux grandes options thérapeutiques : la parathyroïdectomie^{3,36} et l'amputation chirurgicale du(es) membre(s) atteint(s), avec des soins post-opératoires attentifs⁵¹. Pour mémoire, dans l'étude d'Adrogo et al.¹, plus de 50% des patients succombent d'une septicémie.

Le dépistage précoce est essentiel pour la prévention et pour améliorer le pronostic de cette affection.

3.10.1 Mesures préventives

Il faut contrôler la balance électrolytique et le processus infectieux en lavant et en désinfectant les lésions cutanées. Il est important d'avoir un apport nutritionnel adapté, de traiter les désordres digestifs (ulcère gastrique, pancréatite...) et de surveiller l'arythmie cardiaque^{49,56}. Des investigations doivent être réalisées afin de mettre en évidence le(s) facteur(s) sensibilisant(s) mais la relation de cause à effet n'est pas toujours facile à établir.

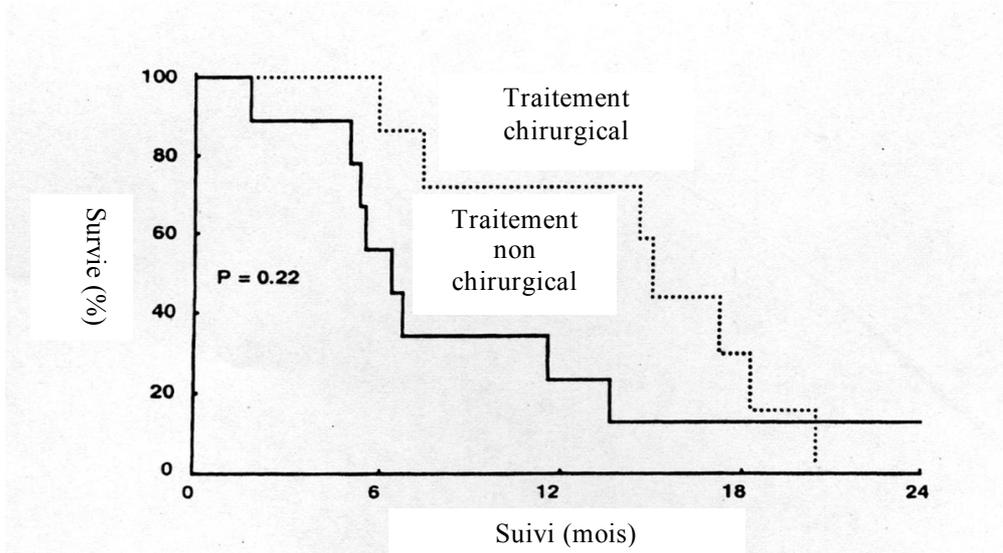
3.10.2 Stratégies thérapeutiques

Un diagnostic rapide et précoce peut être obtenu à partir d'une biopsie cutanée après coloration de Von Kossa, permettant un traitement agressif immédiat qui entraîne une diminution du taux de mortalité très élevé, observé dans la calciphylaxie sévère. Le traitement comporte en général deux étapes. Dans un premier temps, on s'efforce d'obtenir une diminution du taux du calcium et des phosphates afin de prévenir le développement de calcifications. Grâce à une diète pauvre en phosphates et à l'utilisation de chélateurs, l'hyperphosphatémie peut être contrôlée. Une faible concentration en calcium dans le dialysat est également nécessaire pour une meilleure balance des électrolytes. Dans un deuxième temps, des soins locaux tout particuliers réduisent le risque d'infection et donc de septicémie. En présence d'une hyperparathyroïdie, on procède à une parathyroïdectomie dont l'efficacité a été constatée par la majorité des auteurs^{5, 22, 54, 59}. Elle consiste en l'ablation totale ou subtotale des glandes parathyroïdes ; quelquefois, on pratique une thymectomie dans le même temps afin d'éliminer les éventuelles glandes parathyroïdes accessoires²⁴.

Esteve et al.²⁴ ont rapporté l'observation d'une patiente en IRC, ayant une hyperparathyroïdie secondaire et chez qui, après une parathyroïdectomie subtotale, ils ont observé dans les jours qui ont suivi une normalisation de la calcémie sans modifications des bains d'hémodialyse. Le taux de PTH s'est normalisé. Les ulcérations cutanées qui évoluaient depuis près de 6 mois ont commencé à cicatriser moins de 3 semaines après l'intervention. La cicatrisation complète a été obtenue en 20 mois.

Le résultat de la parathyroïdectomie est d'autant meilleur que le diagnostic et la prise en charge sont précoces, que l'état de santé général du patient est conservé et qu'il n'y a pas d'anomalies métaboliques associées. Le nombre, la distribution et la sévérité des lésions sont également déterminants⁴⁵. Hafner et al.³³ ont démontré que, dans 70% des patients parathyroïdectomisés, il y a une amélioration.

La parathyroïdectomie semble plus efficace dans la phase initiale de la maladie ; elle l'est nettement moins pour les lésions avancées. C'est pourquoi Torok et al.⁶⁵ proposent que la parathyroïdectomie soit réalisée dès l'apparition radiologique des premières calcifications tissulaires. Toutefois, certains auteurs^{14, 54} n'observent aucune évolution favorable des symptômes après parathyroïdectomie ; cela est peut-être dû à une correction préalable incomplète de l'hyperparathyroïdie³⁶. Bien que la parathyroïdectomie ne puisse pas être systématiquement envisagée, elle reste encore efficace chez des patients souffrant d'hyperthyroïdie sévère avec un taux élevé de PTH, de calcium, du rapport calcium-phosphates et des lésions cutanées particulièrement douloureuses (Tab. 3). Ce choix thérapeutique semble prolonger de quelques mois la vie des patients mais le pronostic reste mauvais et le taux de mortalité élevé⁵¹. La parathyroïdectomie subtotale ou l'autotransplantation de tissu parathyroïdien sont très controversés^{40, 59}. En effet, devant l'urgence, Kang et al.³⁷ estiment qu'il faut intervenir rapidement et de façon agressive si l'on souhaite obtenir une amélioration rapide de l'état général du patient.



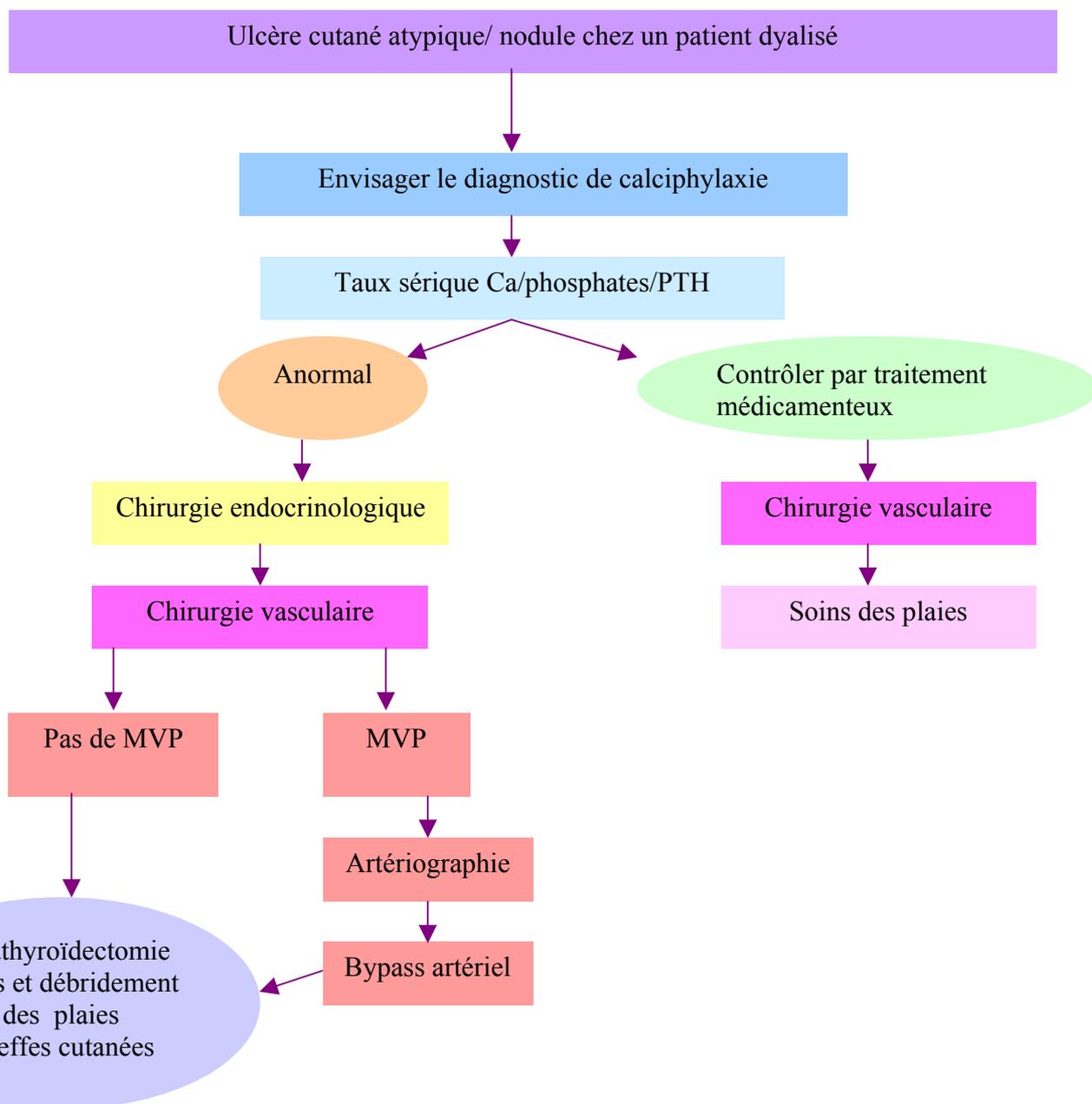
Tab. 3. Taux de survie des patients traités par parathyroïdectomie et de ceux ayant reçu seulement un traitement médical ³⁷.

Le traitement immunosuppresseur semble donner de bons résultats contrairement aux autres traitements - sympathectomie cervico-dorsale, corticothérapie, chélateurs des phosphates comme l'aluminium - qui n'ont guère d'efficacité ⁵.

L'hyperparathyroïdie secondaire doit être dans la mesure du possible traitée initialement de manière conservatrice par une diète pauvre en phosphates, l'utilisation de chélateurs des phosphates et du calcitriol pour maintenir la PTH à un taux inférieur à 20 µmol/L, le taux sérique du calcium entre 8.5 et 10 mg/dL et le rapport calcium-phosphates proche de la normale.

La parathyroïdectomie et les soins locaux ne donnent pas toujours des résultats satisfaisants. Constatant que la tension transcutanée en oxygène était basse dans les tissus à la périphérie des ulcérations, Vassa et al. ⁴⁶ ont émis l'hypothèse que l'hypoxie était responsable d'un retard de cicatrisation. Ils ont testé l'efficacité de l'oxygénothérapie pour le traitement des lésions cutanées de la calciphylaxie, en particulier en présence d'une hyperparathyroïdie secondaire incontrôlable ⁵⁵. Un traitement associant débridement des ulcères et greffes cutanées est toutefois nécessaire. On a également observé que les greffes cutanées étaient mieux acceptées avec l'oxygénothérapie ⁴⁹. Toutefois, pour Llach et al. ⁴⁵, l'efficacité de l'oxygénothérapie hyperbare et de l'administration

d'héparine de bas poids moléculaire doit être évalué correctement par des études contrôlées. Les corticostéroïdes ne sont pas utilisés car ils agissent comme challengers et précipitent la calciphylaxie^{5, 59}. Une approche multidisciplinaire et une collaboration entre le chirurgien, l'endocrinologue, le dermatologue et le néphrologue est capitale dans la prise en charge des patients atteints de calciphylaxie (Tab. 4)^{37, 53}.



Tab. 4. Algorithme pour le traitement de la calciphylaxie⁵³.

(MVP : maladie vasculaire périphérique)

4. Discussion

Pour résumer la présentation de la calciphylaxie, on peut, comme Kang et al.³⁷, rappeler que:

- c'est une maladie rare avec une incidence de 1% chez des patients atteints d'IRC, avec une prévalence de 4,1% chez des patients hémodyalysés,
- une prépondérance féminine avec une large tranche d'âge,
- l'étiologie est probablement multifactorielle,
- les lésions doivent être désinfectées régulièrement et débridées,
- les infections contrôlées par une antibiothérapie adaptée,
- la recherche d'une autre maladie vasculaire périphérique devrait être systématiquement recherchée chez les patients atteints d'une IRC,
- Les options chirurgicales, telles que le débridement ou la parathyroïdectomie doivent être envisagées dans les cas réfractaires.

Les manifestations de la calciphylaxie sont d'intensité variable et il existe probablement des formes mineurs méconnues, à côté de celles se révélant par un tableau clinique majeur. Cette affection a donc une morbidité et une mortalité très variable et il n'existe aucun traitement étiologique.

Exceptionnellement, les premières manifestations peuvent intéresser la région cervico-faciale. La présentation d'un cas, permet de rappeler cette éventualité et de décrire avec précision les signes cliniques du stade initial de la maladie. L'apparition d'une claudication intermittente de la langue de plus en plus sévère, compliquée d'une nécrose ischémique linguale trois mois plus tard aurait dû d'emblée faire évoquer une calciphylaxie. Malheureusement la présence de séquelles d'une irradiation cervico-faciale et de calcifications des branches terminales de l'artère faciale ont fait suspecter en premier, respectivement, des complications post-radiques et une maladie de Horton.

5. Bibliographie

1. Adroque HJ, Frazier MR, Zeluff B, Suki WN. Systemic calciphylaxis revisited. *Am J Nephrol* 1981; 1: 177-83.
2. Ahmed S, O'Neill KD, Hood AF, Evan AP, Moe SM. Calciphylaxis is associated with hyperphosphatemia and increased osteopontin expression by vascular smooth muscle cells. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 1267-76.
3. Angelis M, Wong LL, Myers SA, Wong LM. Calciphylaxis in patients on hemodialysis: a prevalence study. *Surgery* 1997; 122: 1083-9; discussion 9-90.
4. Asirvatham S, Sebastian C, Sivaram CA, Kaufman C, Chandrasekaran K. Aortic valve involvement in calciphylaxis: uremic small artery disease with medial calcification and intimal hyperplasia. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 499-502.
5. Bargman JM. Calciphylaxis, calcinosis and calcergy-separate but not equal. *J Rheumatol* 1995; 22: 5-7.
6. Barri YM, Graves GS, Knochel JP. Calciphylaxis in a patient with Crohn's disease in the absence of end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 773-6.
7. Bedoya RM, Gutierrez JL, Mayorga F. Calciphylaxis causing localized tongue necrosis: a case report. *J Oral Maxillofac Surg* 1997; 55: 193-6.
8. Bleyer AJ, Choi M, Igwemezie B, de la Torre E, White WL. A case control study of proximal calciphylaxis. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 376-83.
9. Boccaletti VP, Ricci R, Sebastio N, Cortellini P, Alinovi A. Penile necrosis. *Arch Dermatol* 2000; 136: 261, 4.
10. Brenner BM, Mackenzie HS. Anomalies de la fonction rénale (pp1728-36). In *Médecine interne*, Harrison. 1998.
11. Buchet S, Blanc D, Humbert P, Derancourt C, Arbey-Gindre F, Atallah L, Agache P. Panniculite calcifiante. *Ann Dermatol Venereol* 1992; 119: 659-66.

12. Budisavljevic MN, Cheek D, Ploth DW. Calciphylaxis in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 978-82.
13. Carpenter CB, Lazarus JM. Dialyse et transplantation dans le traitement de l'insuffisance rénale chronique (pp.1754-65). In *Médecine interne, Harrison*. 1998.
14. Chan YL, Mahony JF, Turner JJ, Posen S. The vascular lesions associated with skin necrosis in renal disease. *Br J Dermatol* 1983; 109: 85-95.
15. Conn J, Jr., Krumlovsky FA, Del Greco F, Simon NM. Calciphylaxis: etiology of progressive vascular calcification and gangrene? *Ann Surg* 1973; 177: 206-10.
16. 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.
17. De Franzo AJ, Marasco P, Argenta LC. Warfarin-induced necrosis of the skin. *Ann Plast Surg* 1995; 34: 203-8.
18. Delmez JA, Slatopolsky E. Hyperphosphatemia: its consequences and treatment in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1992; 19: 303-17.
19. Denton MD, Mauiyyedi S, Bazari H. Heparin-induced skin necrosis in a patient with end stage renal failure and functional protein S deficiency. *Am J Nephrol* 2001; 21: 289-93.
20. Dereure O, Leray H, Barneon G, Canaud B, Mion C, Guilhou JJ. Extensive necrotizing livedo reticularis in a patient with chronic renal failure, hyperparathyroidism and coagulation disorder: regression after subtotal parathyroidectomy. *Dermatology* 1996; 192: 167-70.
21. Edelstein CL, Wickham MK, Kirby PA. Systemic calciphylaxis presenting as a painful, proximal myopathy. *Postgrad Med J* 1992; 68: 209-11.
22. Elamin EM, McDonald AB. Calcifying panniculitis with renal failure: a new management approach. *Dermatology* 1996; 192: 156-9.
23. Essary LR, Wick MR. Cutaneous calciphylaxis. An underrecognized clinicopathologic entity. *Am J Clin Pathol* 2000; 113: 280-7.

24. Estève E, Vaillant L, Machet L, Bensaïd P, Grangeponne MC, Lorette G. Angiodermite nécrotique et hyperparathyroïdie secondaire. Guérison après parathyroïdectomie. *Dermatol. Venereol.* 1992; 119: 373-6.
25. Fine A, Fleming S, Leslie W. Calciphylaxis presenting with calf pain and plaques in four continuous ambulatory peritoneal dialysis patients and in one predialysis patient. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 498-502.
26. Fine A, Zacharias J. Calciphylaxis is usually non-ulcerating: risk factors, outcome and therapy. *Kidney Int* 2002; 61: 2210-7.
27. Fischer AH, Morris DJ. Pathogenesis of calciphylaxis: study of three cases with literature review. *Hum Pathol* 1995; 26: 1055-64.
28. Giddon DB. Should dentists become 'oral physicians'? Yes, dentists should become 'oral physicians'. *J Am Dent Assoc* 2004; 135: 438-449.
29. Gipstein RM, Coburn JW, Adams DA, Lee DB, Parsa KP, Sellers A, Suki WN, Massry SG. Calciphylaxis in man. A syndrome of tissue necrosis and vascular calcification in 11 patients with chronic renal failure. *Arch Intern Med* 1976; 136: 1273-80.
30. Giroto JA, Harmon JW, Ratner LE, Nicol TL, Wong L, Chen H. Parathyroidectomy promotes wound healing and prolongs survival in patients with calciphylaxis from secondary hyperparathyroidism. *Surgery* 2001; 130: 645-50; discussion 50-1.
31. Goyal S, Huhn KM, Provost TT. Calciphylaxis in a patient without renal failure or elevated parathyroid hormone: possible aetiological role of chemotherapy. *Br J Dermatol* 2000; 143: 1087-90.
32. Hafner J, Keusch G, Wahl C, Burg G. Calciphylaxis: a syndrome of skin necrosis and acral gangrene in chronic renal failure. *Vasa* 1998; 27: 137-43.
33. Hafner J, Keusch G, Wahl C, Sauter B, Hurlimann A, von Weizsacker F, Krayenbuhl M, Biedermann K, Brunner U, Helfenstein U. Uremic small-artery disease with medial

- calcification and intimal hyperplasia (so-called calciphylaxis): a complication of chronic renal failure and benefit from parathyroidectomy. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 954-62.
34. Hussmann J, Russell RC, Kucan JO, Khardori R, Steinau HU. Soft-tissue calcifications: differential diagnosis and therapeutic approaches. *Ann Plast Surg* 1995; 34: 138-47.
 35. Isenberg JS, Smith K, Tu Q. Necrotizing fasciitis of the periorbita and forehead. *J Oral Maxillofac Surg* 1997; 55: 521-3.
 36. Kane WJ, Petty PM, Sterioff S, McCarthy JT, Crotty TB. The uremic gangrene syndrome: improved healing in spontaneously forming wounds following subtotal parathyroidectomy. *Plast Reconstr Surg* 1996; 98: 671-8.
 37. Kang AS, McCarthy JT, Rowland C, Farley DR, van Heerden JA. Is calciphylaxis best treated surgically or medically? *Surgery* 2000; 128: 967-71;discussion 71-2.
 38. Kant KS, Glueck HI, Coots MC, Tonne VA, Brubaker R, Penn I. Protein S deficiency and skin necrosis associated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 1992; 19: 264-71.
 39. Kasper D, Zaleznik D. Gangrène gazeuse, colites associées aux antibiotiques et autres infections à Clostridium (pp.1049-54). In *Médecine interne, Harrison*. 2000.
 40. Kaye M, D'Amour P, Henderson J. Elective total parathyroidectomy without autotransplant in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1989; 35: 1390-9.
 41. Khafif RA, DeLima C, Silverberg A, Frankel R. Calciphylaxis and systemic calcinosis. Collective review. *Arch Intern Med* 1990; 150: 956-9.
 42. Lazarus JM , Brenner BM. Insuffisance rénale chronique (pp.1746-54). In *Médecine interne,Harrison*. 2000.
 43. Lazorik FC, Friedman AK, Leyden JJ. Xeroradiographic observations in four patients with chronic renal disease and cutaneous gangrene. *Arch Dermatol* 1981; 117: 325-8.

44. Levin A, Mehta RL, Goldstein MB. Mathematical formulation to help identify the patient at risk of ischemic tissue necrosis--a potentially lethal complication of chronic renal failure. *Am J Nephrol* 1993; 13: 448-53.
45. Llach F. The evolving pattern of calciphylaxis: therapeutic considerations. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 448-51.
46. MacLean C, Brahn E. Systemic lupus erythematosus: calciphylaxis induced cardiomyopathy. *J Rheumatol* 1995; 22: 177-9.
47. Marcos O, Cebrecos AI, Prieto A, Sancho de Salas M. Tongue necrosis in a patient with temporal arteritis. *J Oral Maxillofac Surg* 1998; 56: 1203-6.
48. Mathur RV, Shortland JR, El Nahas AM. Calciphylaxis with facial involvement. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 2256-7.
49. Mathur RV, Shortland JR, el-Nahas AM. Calciphylaxis. *Postgrad Med J* 2001; 77: 557-61.
50. Matsuo T, Tsukamoto Y, Tamura M, Hanaoka M, Nagaoka T, Kobayashi Y, Higashihara M, Yokoyama H, Saegusa N. Acute respiratory failure due to "pulmonary calciphylaxis" in a maintenance haemodialysis patient. *Nephron* 2001; 87: 75-9.
51. Mazhar AR, Johnson RJ, Gillen D, Stivelman JC, Ryan MJ, Davis CL, Stehman-Breen CO. Risk factors and mortality associated with calciphylaxis in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2001; 60: 324-32.
52. Mehta RL, Scott G, Sloand JA, Francis CW. Skin necrosis associated with acquired protein C deficiency in patients with renal failure and calciphylaxis. *Am J Med* 1990; 88: 252-7.
53. Milas M, Bush RL, Lin P, Brown K, Mackay G, Lumsden A, Weber C, Dodson TF. Calciphylaxis and nonhealing wounds: the role of the vascular surgeon in a multidisciplinary treatment. *J Vasc Surg* 2003; 37: 501-7.
54. Poch E, Almirall J, Alsina M, del Rio R, Cases A, Revert L. Calciphylaxis in a hemodialysis patient: appearance after parathyroidectomy during a psoriatic flare. *Am J Kidney Dis* 1992; 19: 285-8.

55. Podymow T, Wherrett C, Burns KD. Hyperbaric oxygen in the treatment of calciphylaxis: a case series. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 2176-80.
56. Pollock B, Cunliffe WJ, Merchant WJ. Calciphylaxis in the absence of renal failure. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25: 389-92.
57. Pulitzer DR, Martin PC, Collins PC, Reitmeyer WJ. Cutaneous vascular calcification with ulceration in hyperparathyroidism. *Arch Pathol Lab Med* 1990; 114: 482-4.
58. Randall DP, Fisher MA, Thomas C. Rhabdomyolysis as the presenting manifestation of calciphylaxis. *Muscle Nerve* 2000; 23: 289-93.
59. Rudwaleit M, Schwarz A, Trautmann C, Offermann G, Distler A. Severe calciphylaxis in a renal patient on long-term oral anticoagulant therapy. *Am J Nephrol* 1996; 16: 344-8.
60. Ruggian JC, Maesaka JK, Fishbane S. Proximal calciphylaxis in four insulin-requiring diabetic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 409-14.
61. Scheinman PL, Helm KF, Fairley JA. Acral necrosis in a patient with chronic renal failure. Calciphylaxis. *Arch Dermatol* 1991; 127: 248-9, 51-2.
62. Selye H. [Experimental calciphylaxis]. *Verh Dtsch Ges Inn Med* 1965; 71: 504-10.
63. Silbernagl S, Despopoulos A. Régulation du calcium et du phosphate (pp.290-3) in *Atlas de poche de physiologie*. 2003.
64. Smiley CM, Hanlon SU, Michel DM. Calciphylaxis in moderate renal insufficiency: changing disease concepts. *Am J Nephrol* 2000; 20: 324-8.
65. Torok L, Kozepessy L. Cutaneous gangrene due to hyperparathyroidism secondary to chronic renal failure (uraemic gangrene syndrome). *Clin Exp Dermatol* 1996; 21: 75-7.
66. Van Dooren-Greebe RJ, Van Hamersvelt HW, Koopman RJ. Calciphylaxis. *Br J Dermatol* 1993; 129: 215-6.
67. Wessels M. Infections à streptocoques et à entérocoques (pp.1024-32) in *Médecine interne, Harrison* 2000.

68. Wilmer WA, Magro CM. Calciphylaxis: emerging concepts in prevention, diagnosis, and treatment. *Semin Dial* 2002; 15: 172-86.
69. Wood JC, Monga M, Hellstrom WJ. Penile calciphylaxis. *Urology* 1997; 50: 622-4.