

Le bon usage du Natrium Thiosulfate dans la calciphylaxie

ATU nominatives 2012-2016

La calciphylaxie, ou artériolopathie urémique calcifiante est une microangiopathie artériolaire thrombosante cutanée principalement observée chez les patients en insuffisance rénale terminale (1), provoquant des lésions nodulaires, purpuriques, livédoïdes et ulcéro-nécrotiques douloureuses (2), situées au niveau des membres inférieurs et parfois des membres supérieurs, du tronc, de l'abdomen, et du périnée.

Elle est caractérisée par des calcifications de la média, des foyers de nécrose avec microthrombi des artères cutanées de petit et moyen calibre du derme profond et de l'hypoderme associées à une hyperplasie de l'intima.

Il s'agit d'une maladie rare avec une incidence annuelle estimée à 1 à 4% (3)(4) chez les patients en insuffisance rénale terminale, au pronostic sévère, la mortalité à un an atteignant 50 à 80% (5)(4), par surinfection des lésions cutanées entraînant sepsis et défaillance multiviscérale.

Les études (6) (7) suggèrent que les facteurs de risque les plus importants associés au développement de la calciphylaxie sont le genre féminin (sex ratio 3 :1), la présence d'un diabète, le traitement par la dialyse péritonéale, l'obésité (IMC >30 kg/m²), l'hypoalbuminémie et l'augmentation du produit phosphocalcique en combinaison avec l'utilisation de dérivés actifs de la vitamine D et/ou des doses excessives de chélateurs intestinaux du phosphate à base de calcium.

Il n'existe pas de recommandations officielles pour le traitement de cette pathologie ; cependant l'utilisation du natrium thiosulfate serait associée à une guérison des lésions de calciphylaxie (6) (7) et paraît donc indispensable en l'absence d'autre alternative.

Ce chélateur du calcium permet en effet la réduction de la charge vasculaire calcique qui participe à l'oblitération des petits vaisseaux en association à un effet antioxydant restaurant la dysfonction endothéliale.

Du fait de la rareté de cette pathologie, il n'existe que quelques études de faible envergure ; la plus grande cohorte à ce jour incluant 172 patients (8).

Il existe 4 cohortes dans le monde dont 3 en Europe :

- USA Kansas <http://www2.kumc.edu/calciphylaxisregistry/>
- Europe Eucalnet dont la France <https://www.calciphylaxis.net/eu/welcome/> Les premiers résultats de la cohorte de la partie allemande (9) 2006-2015 253 patients (22% STS) sans données sur l'efficacité du traitement.
- Angleterre <http://www.gmann.co.uk/website/trials/iccn/home.cfm>
- France Calciphylaxis : Population, Risk Factors, Diagnostic Practice, Therapeutic and Outcome (CalciWest) NCT02854046 (début juillet 2016 Nantes) cohorte rétrospective between 2006 and 2016 in the Regions of Pays de la Loire, Centre Val de Loire, Bretagne and Poitou-Charentes Dr Maryvonne Hourmant CHU Nantes

Par ailleurs, plusieurs essais cliniques ont été menés ou sont en cours dans cette indication :

- Avec le Natrium thiosulfate : A Prospective Multicenter Phase 2/3 Clinical Trial with Sodium Thiosulfate for the Treatment of Calciphylaxis (EudraCT 2014-002128-28). Cet essai de phase 2/3 évalue la guérison de la calciphylaxie (pourcentage de réduction de la plaie entre J0 et 24 semaines), et est mené dans 8 centres de dialyse en Allemagne, en Suisse et en Autriche, des centres pourraient être ouverts prochainement en France (essai non autorisé en France à ce jour). Il est prévu d'inclure 40 patients dans cette étude.
- avec le SNF472 : Ce produit actuellement en développement est de l'hexasodium phytate, également un chélateur du calcium. Il a reçu une désignation médicament orphelin en Juillet 2012 (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2012/08/WC500131632.pdf). La phase 2 est actuellement en cours : Phase 2 Open Label Single Arm Repeat Dose Study to Assess the Effect of SNF472 on Wound Healing in Uraemic Calciphylaxis Patients (NCT02790073). Cet essai mené aux Etats Unis, et Europe (Allemagne, Espagne et UK) avec le Lanthanum Carbonate : Essai interventionnel de phase 1 : Evaluation of Efficacy of Lanthanum Carbonate (Fosrenol) in Patients With Calciphylaxis (NCT NCT01289626). Lanthanum carbonate (FOSRENOL®) is a potent non-aluminum, non-calcium phosphate binder that was approved for use to reduce serum phosphate levels in patients with end stage renal disease.

Cet essai est terminé depuis Mai 2014 et publié dans la littérature : “ En raison du faible taux d'inclusion, l'étude a été arrêtée après l'analyse prospective de 4 patients. La dose de carbonate de lanthane a été augmentée à 3750 mg, divisée en 3 prises et titrée en fonction du taux de phosphore sérique. Les symptômes gastro-intestinaux étaient l'effet indésirable le plus fréquent. Les 4 patients ont obtenu une rémission complète définie par la réépithélialisation cutanée. Les mesures secondaires ont montré une amélioration significative de l'albumine sérique (coefficient B 0,17, IC 95% 0,002-0,031; p = 0,023) et une amélioration significative du score total de l'IMQI (coefficient B -0,46, IC 95%: -0,85 -0,08; p = 0,019). Le carbonate de lanthane semble être efficace comme traitement adjuvant pour améliorer les lésions de calciphylaxie et l'ensemble des symptômes. D'avantage d'essais cliniques prospectifs sont nécessaire pour déterminer la faisabilité de cette nouvelle stratégie thérapeutique ».

En France, les patients atteints de calciphylaxie peuvent bénéficier d'un traitement par Natrium thiosulfate par le biais des Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU) nominatives ([http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-nominative-Liste-des-specialites-autorisees/\(offset\)/3](http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-nominative-Liste-des-specialites-autorisees/(offset)/3)). Ce dispositif permet l'utilisation exceptionnelle de spécialités pharmaceutiques ne bénéficiant pas d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) et ne faisant pas l'objet d'un essai clinique. Entre Décembre 2006 et Juin 2016, 833 patients atteints de calciphylaxie ont bénéficié de ce traitement, constituant alors la plus importante cohorte mondiale sur le sujet. Depuis le 15/052017, l'ANSM a octroyé une ATU de cohorte.

Ainsi, l'objectif de ce travail est d'évaluer rétrospectivement l'efficacité et la sécurité du Natrium thiosulfate chez les patients souffrant de calciphylaxie.

Nous souhaitons plus spécifiquement déterminer la mortalité à 1 an, l'évolution des lésions ainsi que la tolérance lors de traitement par natrium thiosulfate dans le cadre de la calciphylaxie.

L'étude de cette cohorte sera donc inédite dans le sens où elle regroupera le plus grand nombre de patients, permettant d'établir avec un niveau de preuve supérieur les facteurs pronostiques jusqu'ici présumés et l'efficacité du natrium thiosulfate dans le traitement de la calciphylaxie. (NCT03146793)

Matériel et méthodes : Toutes les autorisations d'ATU nominatives (initiation et renouvellement) de natrium thiosulfate dans l'indication de la calciphylaxie seront extraites de la base de données interne de l'ANSM (Saturne ®) sur la période du 01 Janvier 2012 au 31 Décembre 2016.

A partir de ces autorisations, les centres de soins correspondants recevront un questionnaire permettant d'évaluer les paramètres suivants :

- Critère de jugement principal : Mortalité à 1 an après le début du traitement.
- Critères de jugement secondaires :
 - traitements associés au natrium thiosulfate
 - surface des plaies après 1 an de traitement
 - consommation d'antalgiques après 1 an de traitement
 - durée du traitement jusqu'à guérison
 - nombre de patients arrêtant le traitement en raison d'effets indésirables

1. Weenig RH, Sewell LD, Davis MDP, McCarthy JT, Pittelkow MR. Calciphylaxis: natural history, risk factor analysis, and outcome. *J Am Acad Dermatol.* avr 2007;56(4):569- 79.
2. Perceau G. [Uraemic and non-uraemic calcific arteriopathy: The need for rapid diagnosis and therapy]. *Ann Dermatol Venerol.* sept 2015;142(8- 9):506- 12.
3. Reed KB, Davis MDP. The incidence of physician-diagnosed calciphylaxis: a population-based study. *J Am Acad Dermatol.* août 2007;57(2):365- 6.
4. Fine A, Zacharias J. Calciphylaxis is usually non-ulcerating: risk factors, outcome and therapy. *Kidney Int.* juin 2002;61(6):2210- 7.
5. Ross EA. Evolution of treatment strategies for calciphylaxis. *Am J Nephrol.* 2011;34(5):460- 7.
6. Sood AR, Wazny LD, Raymond CB, Leung K, Komenda P, Reslerova M, et al. Sodium thiosulfate-based treatment in calcific uremic arteriolopathy: a consecutive case series. *Clin Nephrol.* janv 2011;75(1):8- 15.
7. Strazzula L, Nigwekar SU, Steele D, Tsiaras W, Sise M, Bis S, et al. Intralesional sodium thiosulfate for the treatment of calciphylaxis. *JAMA Dermatol.* août 2013;149(8):946- 9.

8. Nigwekar SU, Brunelli SM, Meade D, Wang W, Hymes J, Lacson E. Sodium thiosulfate therapy for calcific uremic arteriolopathy. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. juill 2013;8(7):1162- 70.
9. Brandenburg VM, Kramann R, Rothe H, Kaesler N, Korbiel J, Specht P, et al. Calcific uraemic arteriolopathy (calciphylaxis): data from a large nationwide registry. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 29 janv 2016;