



## *Physiopathologie de la Calciphylaxie et apport de la Rhéophérèse*



Dr Guillaume SERET  
Association ECHO LE MANS

# Conflits d'intérêts

- Hema-T : Prise en charge des frais de transports pour la SFH 2021

# Généralités - épidémiologie

- Artériolopathie urémique calcifiante (CUA)
- Incidence: 4\* à 35\*\* cas pour 10.000 patients hémodialysés chaque année selon les pays (\*Allemagne, \*\*USA).
- Mais incidence en augmentation.
- Délai d'apparition après initiation de la dialyse: 30 mois (USA)
- Sexe féminin dans 60 à 70% des cas.
- Pronostique catastrophique :
  - mortalité 45-80% dans la 1ere année
  - Lésions ulcérées = taux de survie de 20% a 6 mois

# Facteurs de risque

- Non modifiables:

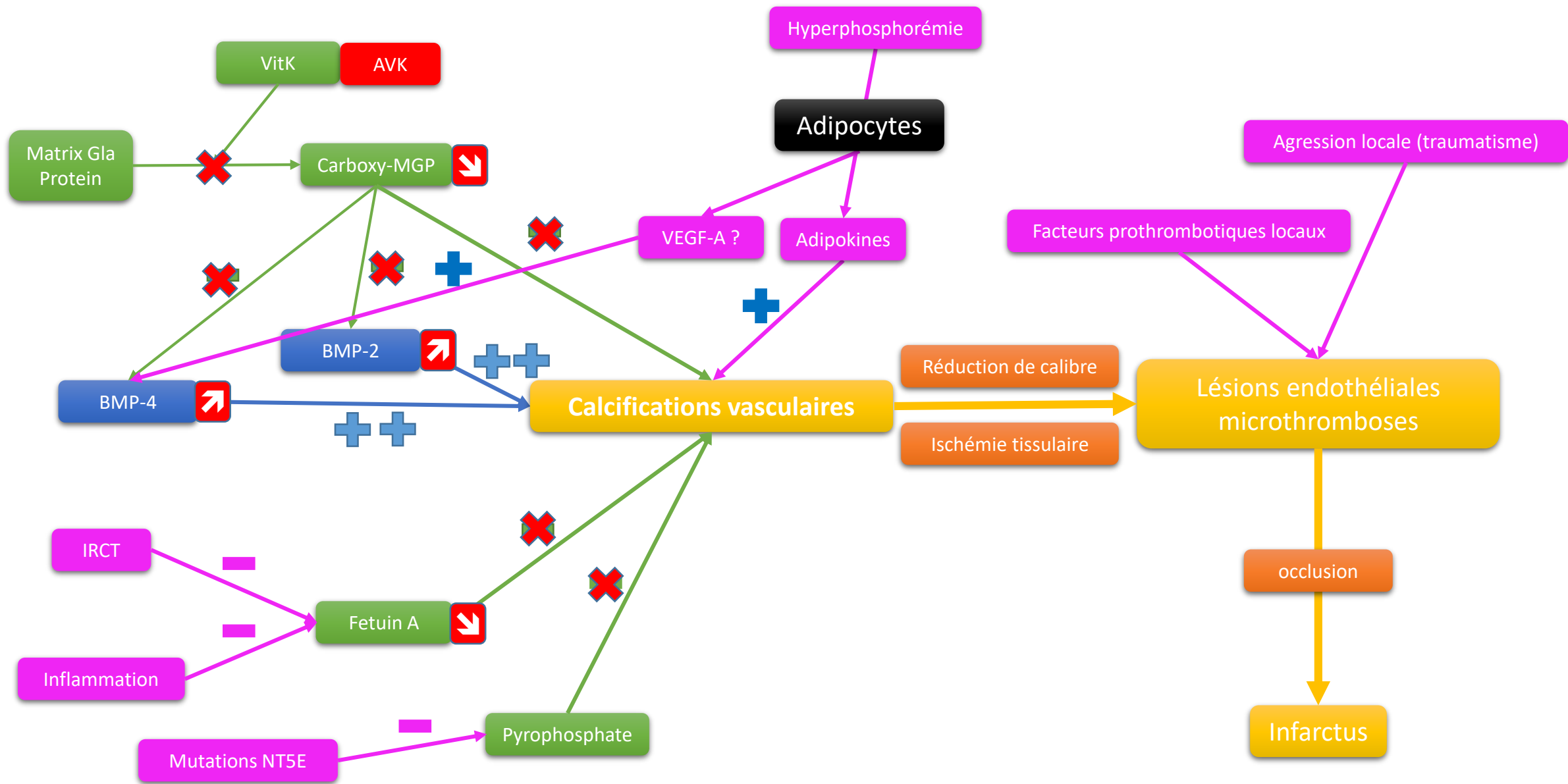
- Sexe
- Diabète
- IRCT, et notamment dialyse > 2 ans
- Maladies auto-immunes, POEMS syndrome
- Troubles hémostasie (Deficit protC, S, SAPL...)

- Modifiables:

- Obésité, perte de poids rapide
- Hypercalcémie, hyperphosphorémie
- Hyperparathyroïdie/hypoparathyroïdie
- Anti-vitamine K, carence en vitamine K
- Calcium, vitamine D



# Physiopathologie



# Présentation clinique et histologie

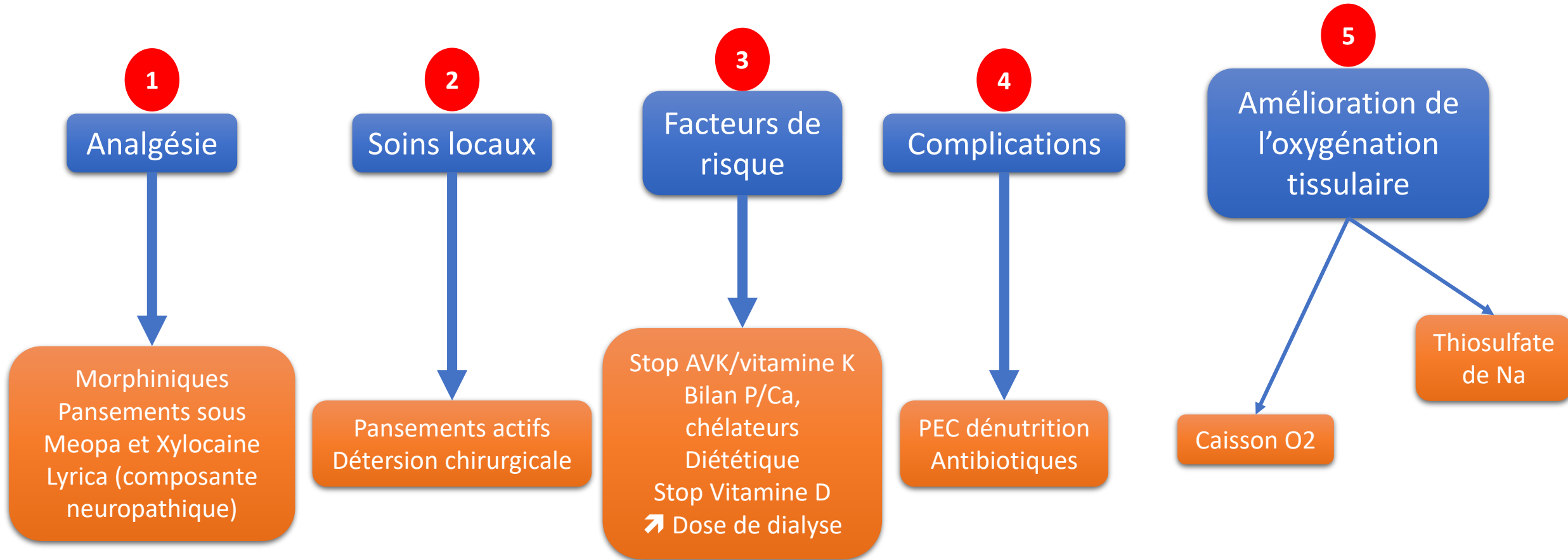
- Lésions cutanées
  - Nodules, livedo +/- purpura
  - Panniculite
  - Nécrose/Ulcérations
- Douleurs ++
- Altération de l'état général: dénutrition++
- Surinfection = Cause principale de décès
- Autres atteintes possibles: pulmonaire, musculaire, cérébrale, digestive

# Présentation clinique et histologie



# Grandes lignes du traitement

Pas d'essai prospectif...





# Thiosulfate de Sodium

## Propriétés:

- Complexe le Calcium (Thiosulfate de Ca)
- Antioxydant
- vasodilatation
- Inhibition des calcifications vasculaires induites par les adipocytes

Pas d'essai prospectif

Durée de traitement optimale et dose hebdomadaire non déterminée

Typiquement: 25 g pendant la dernière heure de dialyse, 3 fois par semaine

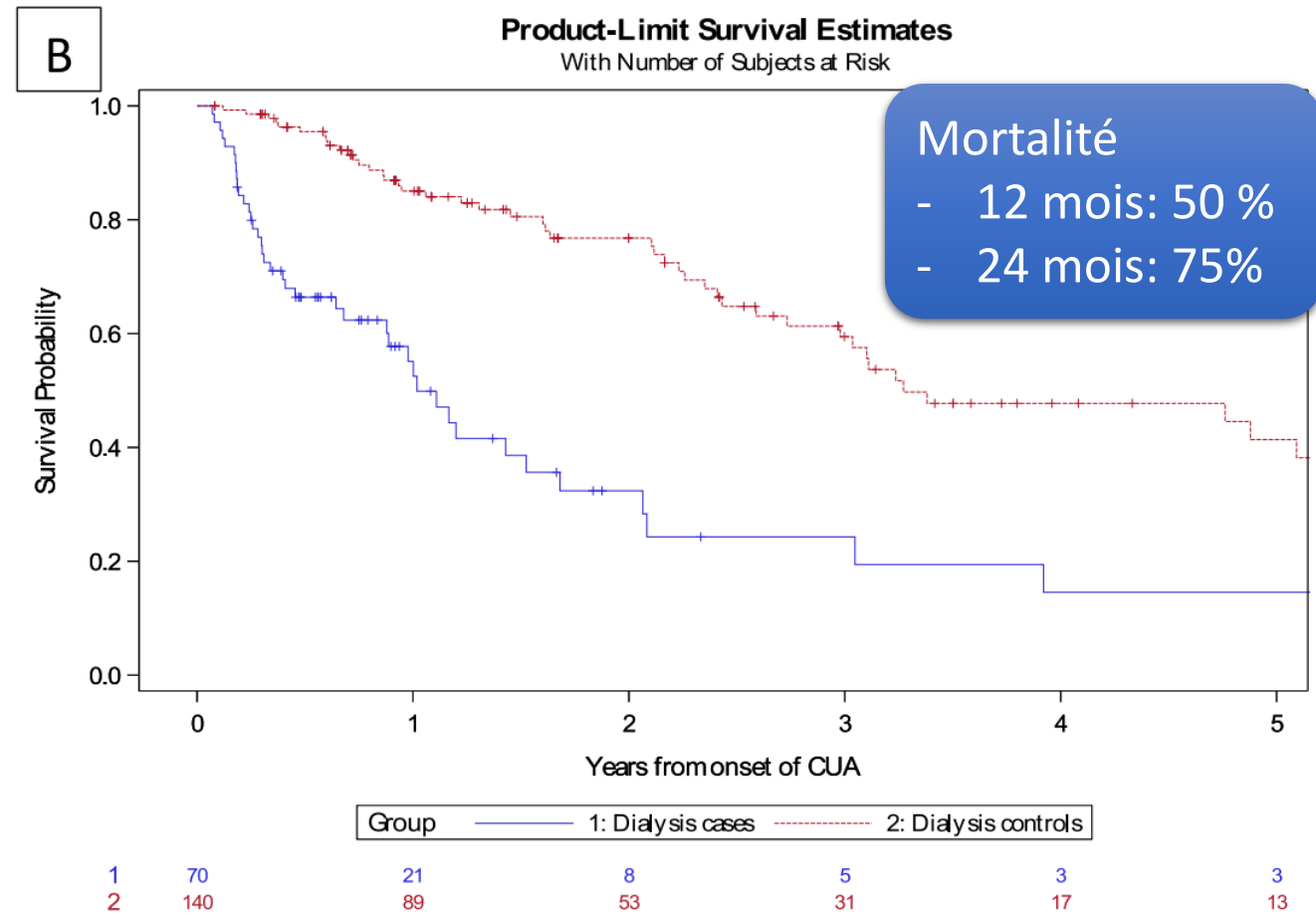
Effets secondaires:

HTA, hypervolémie (charge sodée), allongement du QT, acidose métabolique.

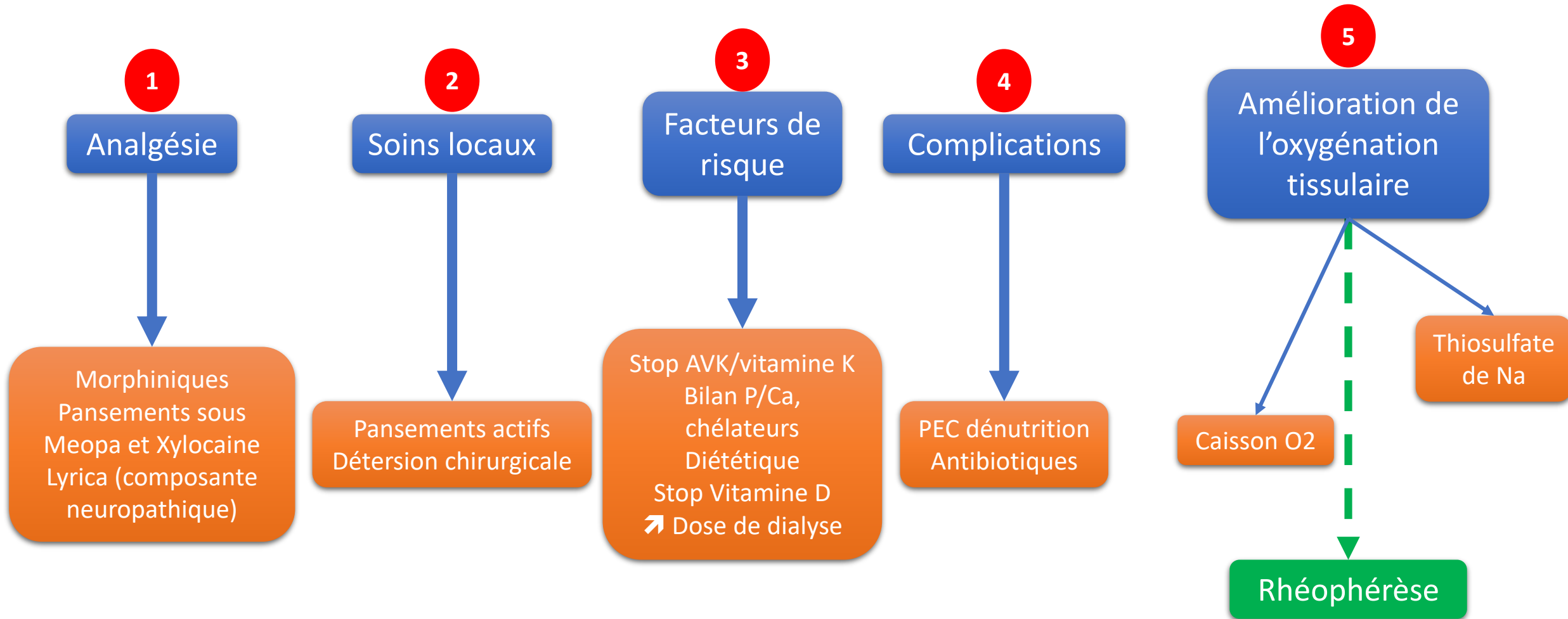
Intolérance à l'administration: Nausées, vomissements, céphalées...

# Pronostic de la Calciphylaxie

- Traitement: mal codifié (pas de RCT, essentiellement registres)
- Approche « multi-cible »
  - Contrôle des facteurs de risque :
    - Epuration insuffisante,
    - Bilan phospho-calcique,
    - Traitement AVK,
    - Dénutrition, inflammation
  - Traitements adjuvants:
    - Caisson hyperbare,
    - Thiosulfate de Sodium



# Un atout supplémentaire ?



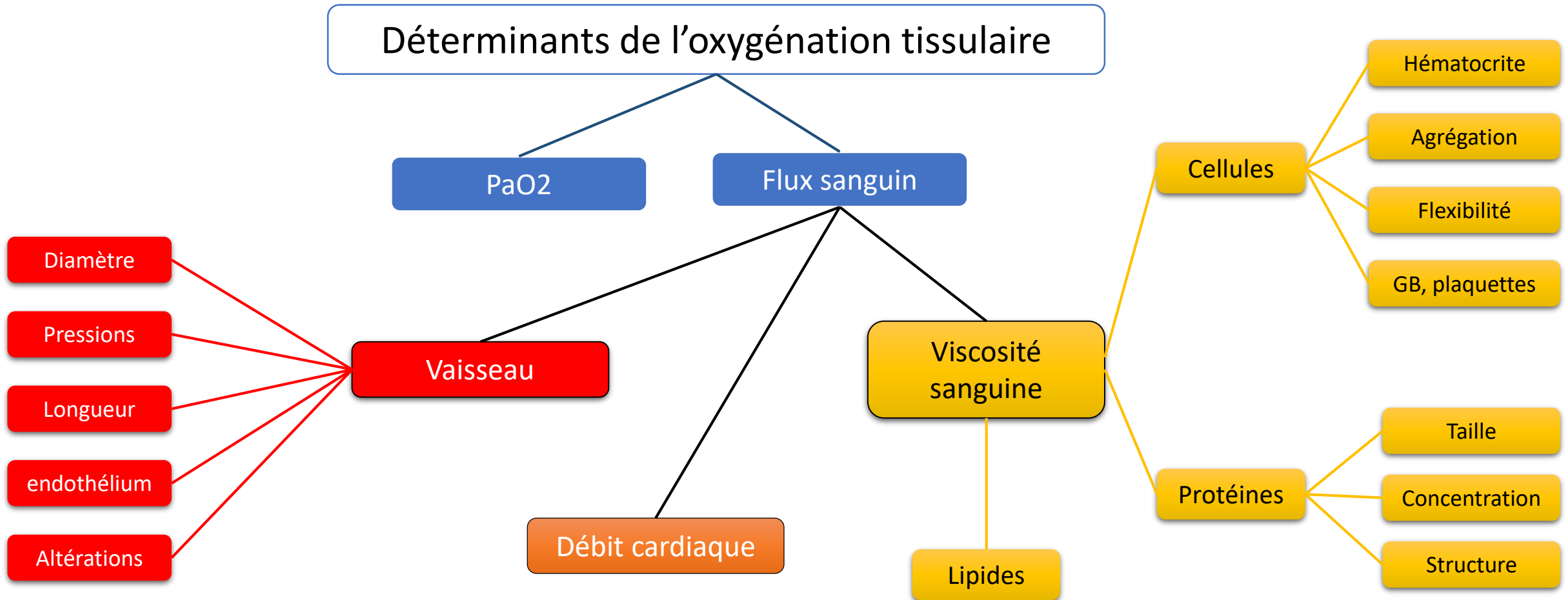
# La Rhéophérèse, qu'est ce que c'est?

- Technique d'aphérèse sélective
- Double filtration
- Elimination de molécules de haut poids moléculaire
- Intérêt:
  - Amélioration de la microcirculation
  - Lutte contre l'ischémie tissulaire



# Concept

## Déterminants de l'oxygénation tissulaire



# Impact de l'extraction protéique ?

- Le flux sanguin : multiples facteurs
  - Quelle est l'importance de la viscosité?

Loi de Hagen-Poiseuille

$$Q = \frac{(\pi \cdot r^4) \cdot \Delta P}{8\mu \cdot L}$$

The diagram illustrates the Hagen-Poiseuille law equation with labels for its variables: *Vitesse d'écoulement* (Flow velocity) points to  $Q$ ; *Rayon* (Radius) points to  $r$ ; *Différence de pression* (Pressure difference) points to  $\Delta P$ ; *Viscosité* (Viscosity) points to  $\mu$ ; and *Longueur* (Length) points to  $L$ . The term  $8\mu \cdot L$  in the denominator is circled in red.



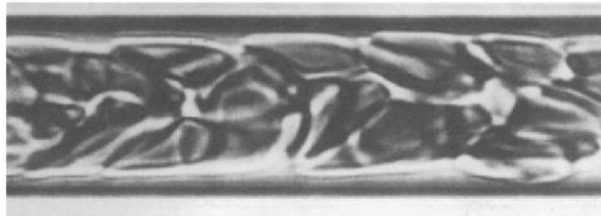
- Viscosité du sang total : surtout conditionnée par l'hématocrite.
  - En quoi l'extraction des protéines de HPM peut-elle modifier la microcirculation?

# La viscosité sanguine en microcirculation

- Sang = liquide non Newtonien
  - Relation non linéaire entre la viscosité et les forces de cisaillement
- Effet Fåhræus–Lindqvist:
  - Vaisseaux de diamètre  $< 0,3$  mm (artérioles, capillaires...)
  - Les GR s'organisent en une lame axiale à écoulement rapide
  - Le plasma est en périphérie

Diameter  
( $\mu\text{m}$ )

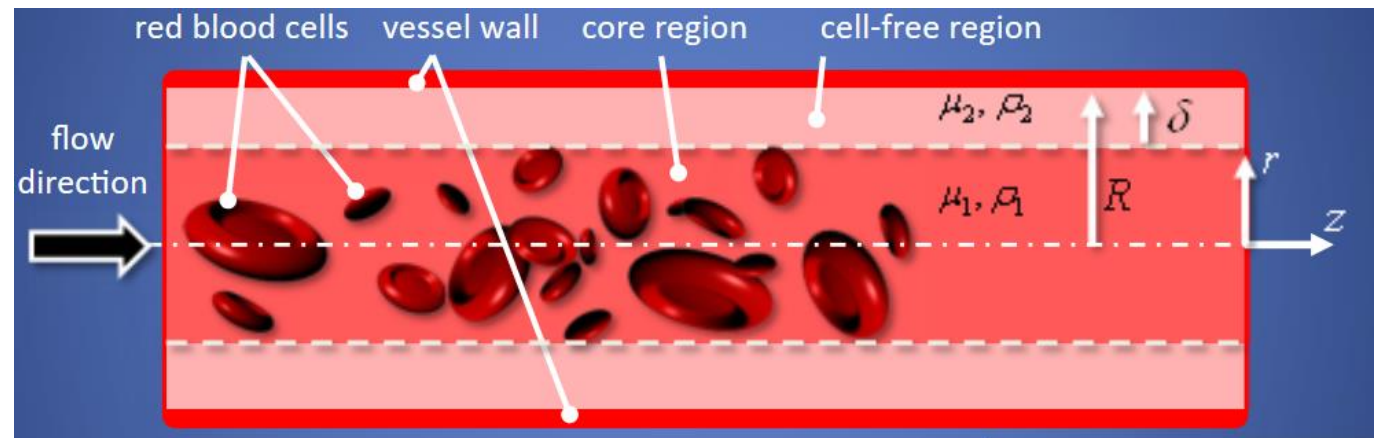
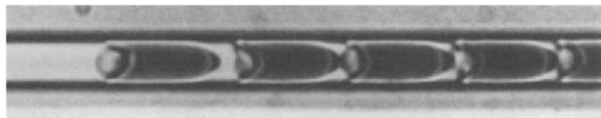
17



7



4



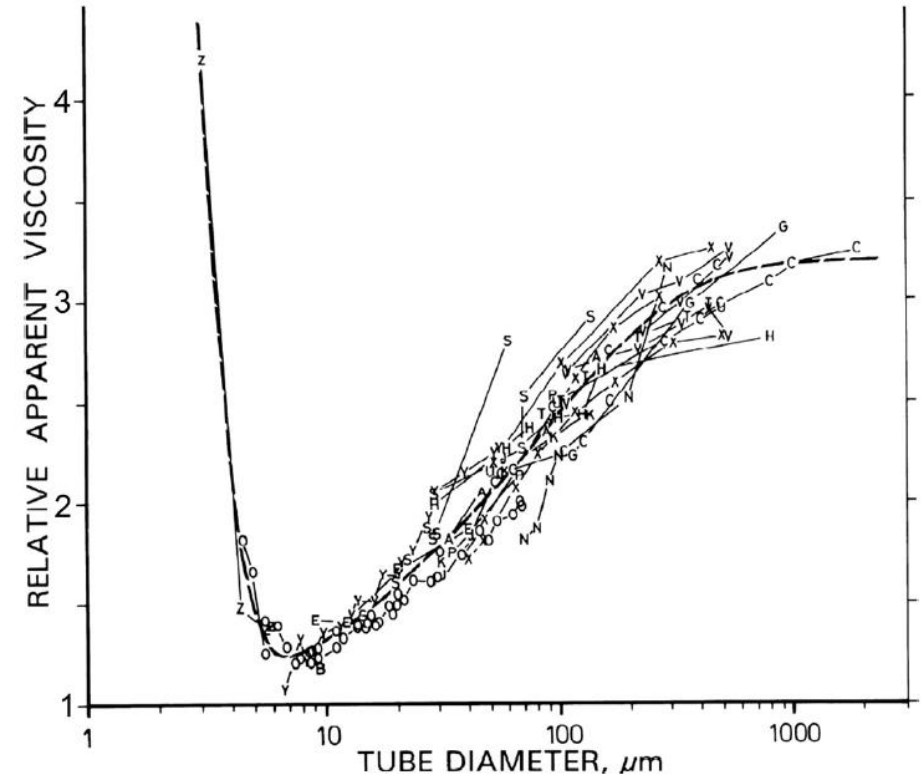
# La viscosité sanguine en microcirculation

- Effet Fåhræus–Lindqvist:
  - Diminution de la viscosité apparente du sang total

DIAMETER OF THE TUBES	COMPOSITION OF THE BLOOD		AVERAGE VELOCITY OF THE ERYTHROCYTES, THAT OF THE PLASMA = 100
	Erythrocytes	Plasma	
<i>mm.</i>	<i>per cent</i>	<i>per cent</i>	
1.100	40.5	59.5	100
0.750	40.1	59.9	101
0.450	39.8	60.2	103
0.250	39.2	60.8	106
0.095	33.6	66.4	135
0.050	28.0	72.0	175

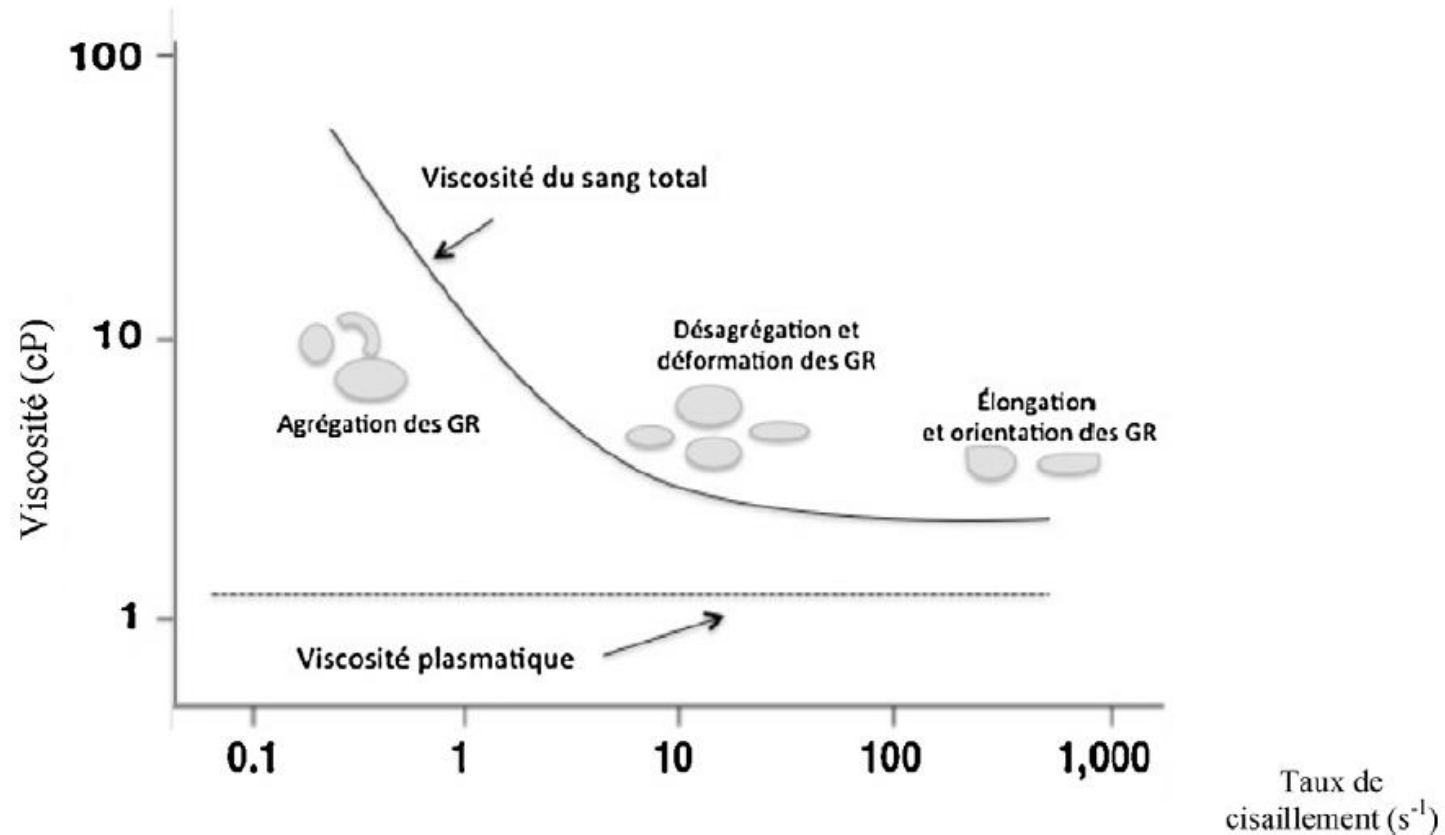
Vélocité plus importante des erythrocytes/plasma

Baisse de la viscosité avec le calibre du vaisseau





# La viscosité plasmatique conditionne la viscosité sanguine dans certaines conditions



# Déterminants de la viscosité sanguine en microcirculation

Viscosité plasmatique  
Agrégation/déformabilité érythrocytes

>

Hématocrite

## Viscosité plasmatique

- Protéines:
  - Fibrinogène,  $\alpha$ 2-macroglobuline
  - IgM
- Lipides:
  - VDL-c, LDL-c, HDL-c

## Agrégation GR

- Taux de fibrinogène ++
- A moindre niveau: IgM,  $\alpha$ 2-macroglobuline, paraprotéines
- Formation de liens électrostatiques entre les GR

# Pourquoi la Rhéophérèse?

- Expansion volémique: risque de surcharge
- Produits de substitution: Risques infectieux, immunologiques...
- Si albumine:
  - effet rhéologique supérieur à PFC
  - Mais risque hémorragique (F coag) et infectieux (Ig)
- Rhéophérèse: compromis sélectivité/efficacité

	Rheologic Effectivity				
	Plasma exchange	Membrane Differential Filtration / Rheopheresis	HELP	Dextran sulfate-adsorption and DALI	specific Immuno-adsorption
$\alpha$ -2-Macroglobulin	✱	✱			Specificity ✱ or ✱ or ✱
Fibrinogen	✱	✱	✱		
LDL-cholesterol	✱	✱	✱	✱	
IgM	✱	✱			


✱: > 60% reduction

Meilleur compromis Sélectivité/efficacité

... En pratique!

Traitement de la Calciphylaxie par Rhéophérèse

# Rheopheresis: A new therapeutic approach in severe calciphylaxis

Thomas Robert<sup>1</sup> | Arnaud Lionet<sup>2</sup> | Stanislas Bataille<sup>3,4</sup> | Guillaume Seret<sup>5</sup> 

	Age	Sexe	Ethnie	IMC	Diabète	Dénutrition	Anurie	HD/HDF	KT/V<1,2	AVK	Ancienneté en dialyse (mois)	Séances Rhéo	Rémission complète
Patient 1	70	H	Caucasien	42	+	-	+	HD	+	+	91	15	Oui
Patient 2	55	H	Caucasien	28	+	-	-	HD	+	+	37	19	Oui
Patient 3	73	F	Caucasien	38	+	+	-	HD	+	-	1	25	Oui
Patient 4	73	F	Caucasien	33	-	-	+	HDF	-	+	48	27	Non
Patient 5	66	F	Caucasien	43	+	+	+	HD	-	+	5	10	Non
Patient 6	68	F	Caucasien	40	+	+	+	HDF	-	-	40	55	Oui
Patient 7	91	F	Caucasien	35	-	-	-	HD	-	+	34	39	Oui
Patient 8	58	H	Caucasien	67	+	+	+	HD	+	-	1	8	Non

Tableau 1: Caractéristiques des patients au diagnostic de Calciphylaxie

- **Rémission complète : 5 patients (66%),** après 25 [9 ;41] séances sur une durée de 119 [42 ;196] jours.
- **Rechute chez 2 patients** (44 et 56 jours après arrêt de la Rhéophérèse).
- **Pas de sur-risque lié à la technique :** 11% d'hypotension symptomatique, 4% d'arrêts de séance pour intolérance
- 3 décès: 1 seul lié à une évolution défavorable de la calciphylaxie.

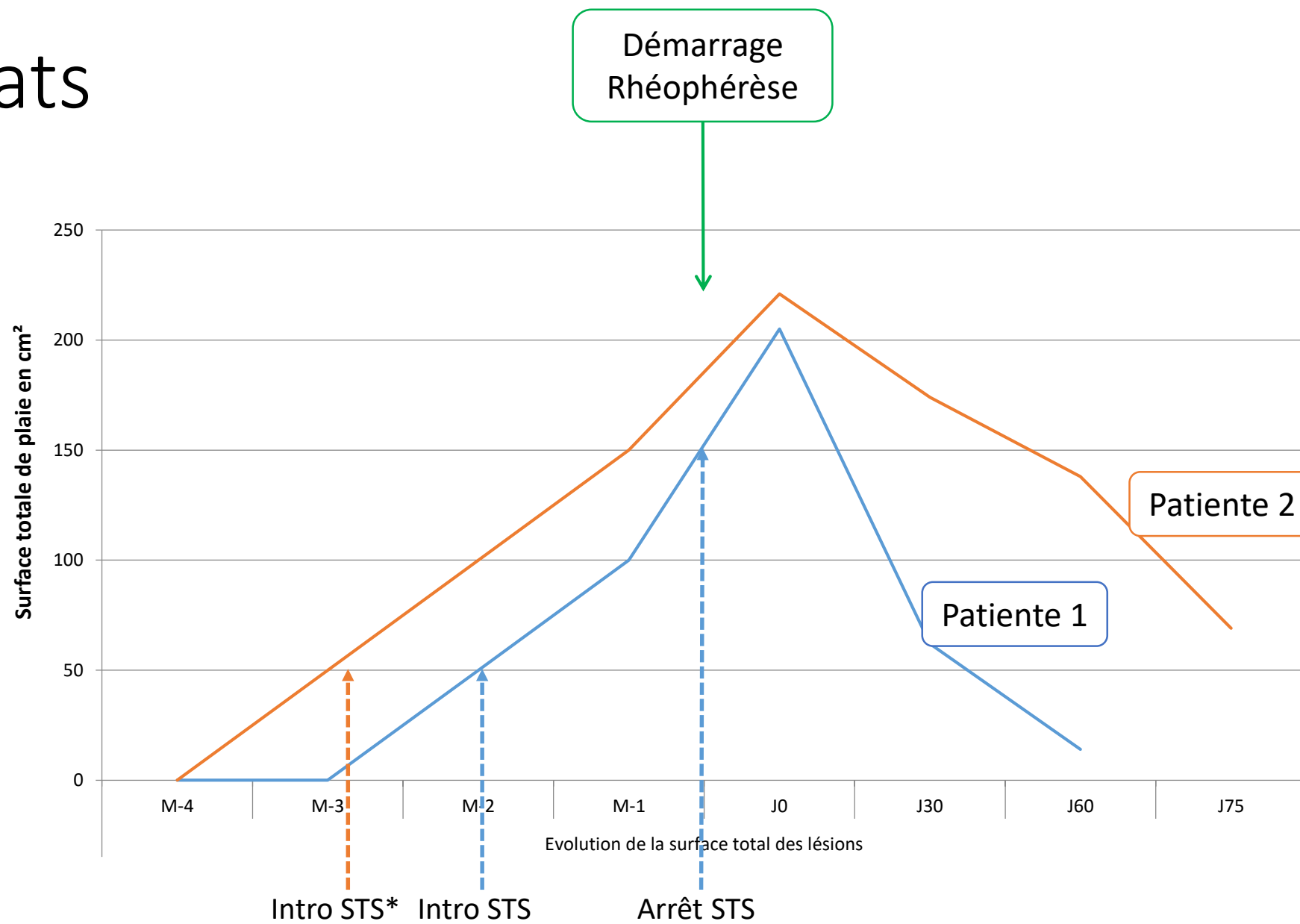
# Rheopheresis: A new therapeutic approach in severe calciphylaxis

Thomas Robert<sup>1</sup> | Arnaud Lionet<sup>2</sup> | Stanislas Bataille<sup>3,4</sup> | Guillaume Seret<sup>5</sup>



**FIGURE 1** Evolution of wound healing for patients 6 and 7. Photos were taken during the month preceding the start of rheopheresis, at day 15 and after 2 months of treatment

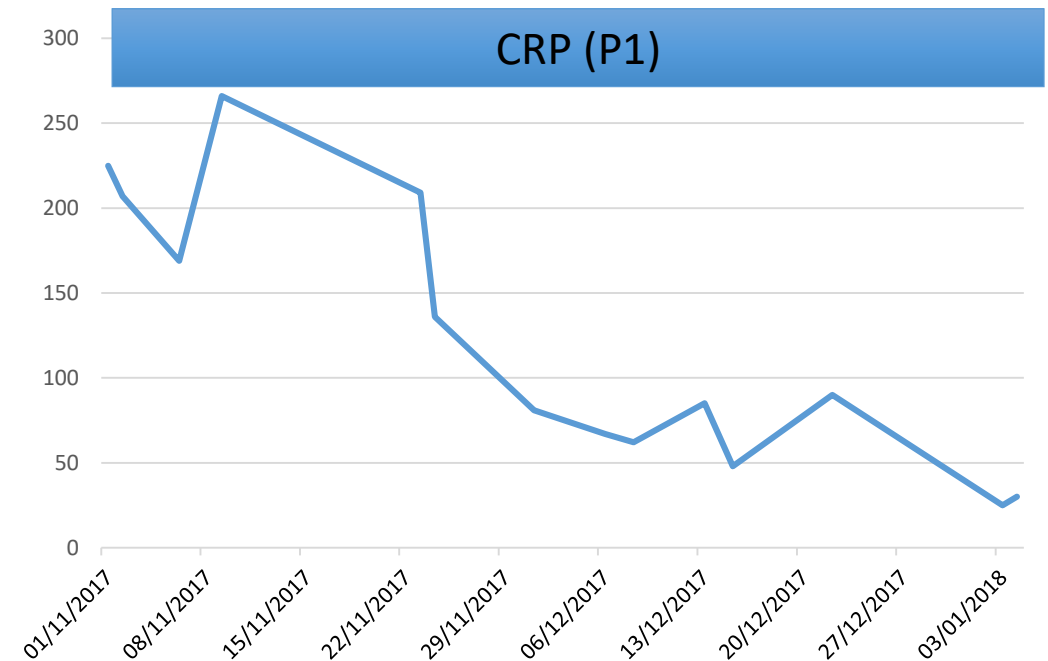
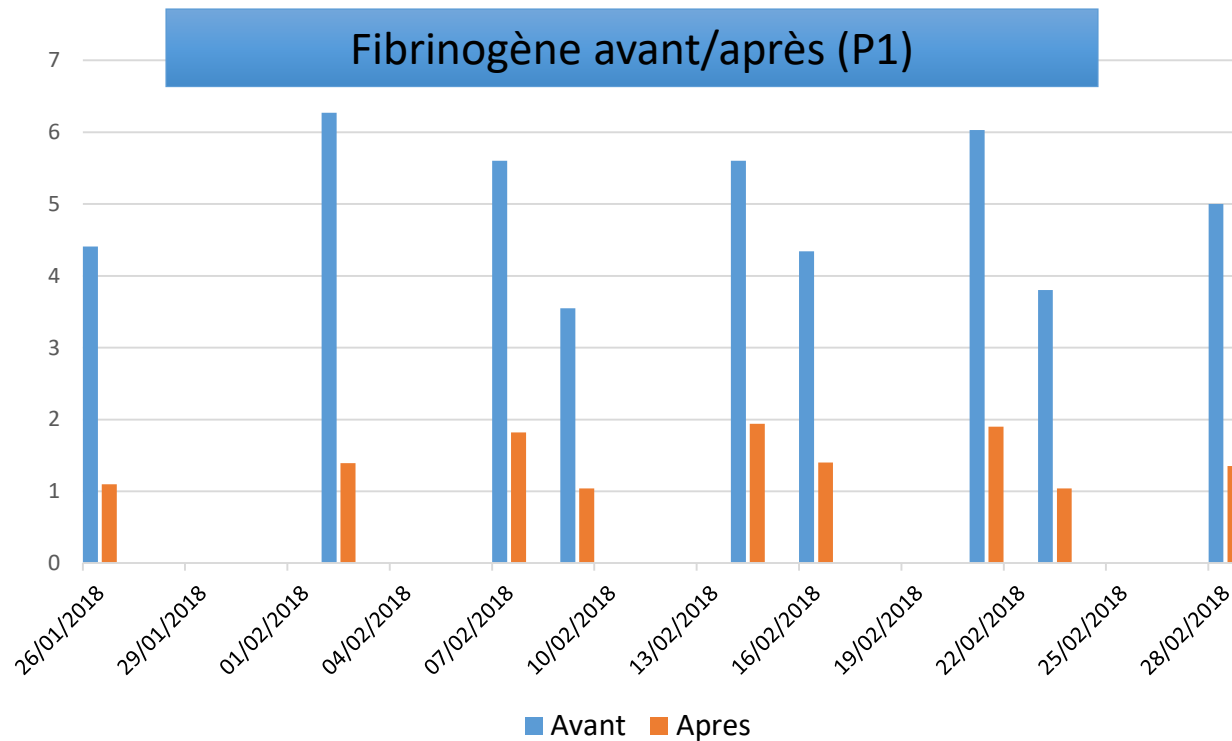
# Résultats



\*STS: Sodium thiosulfate

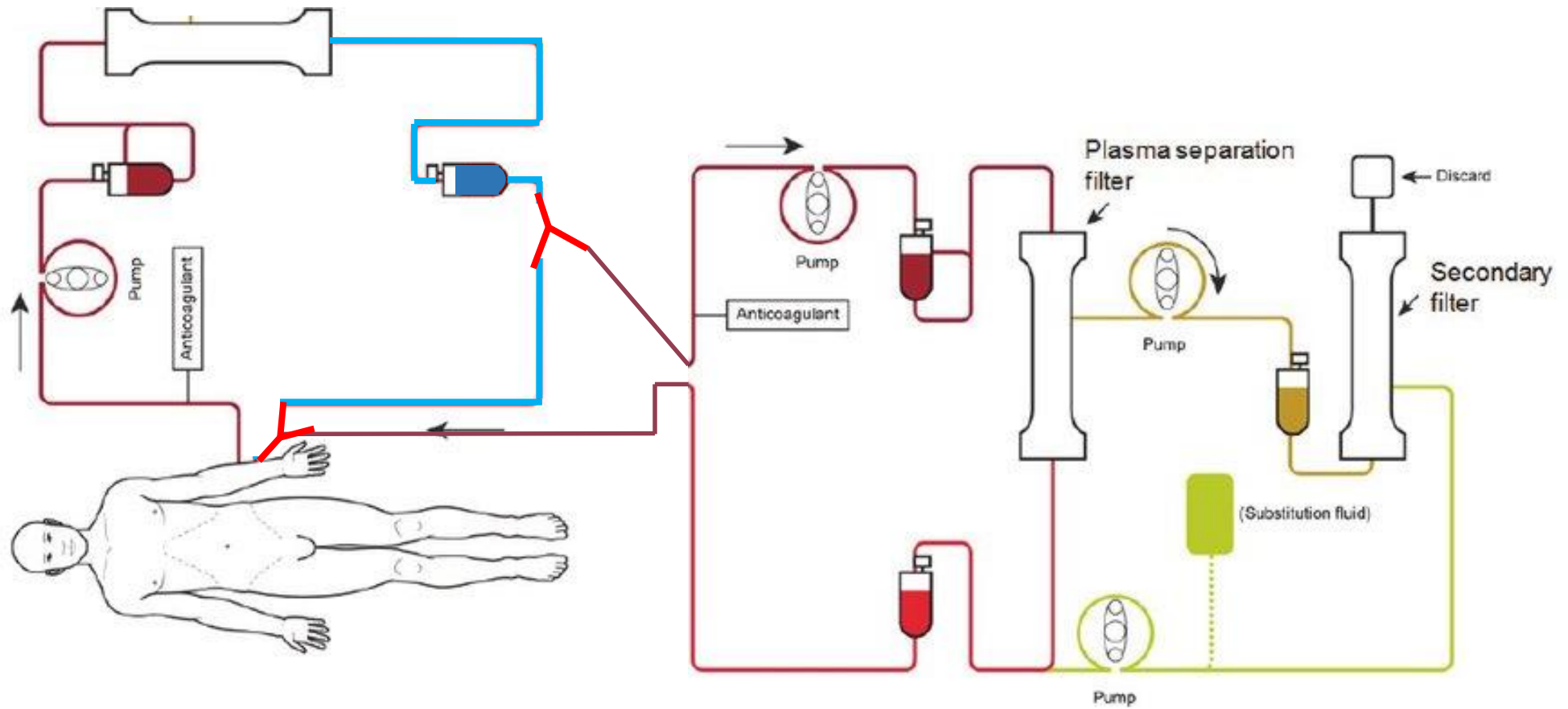
# Tolérance/efficacité

	Nb séances	Hypo TA	Arrêt séance	Thrombose	Hémorragie	Guérison
Patiente 1	55	10	0	0	0	Oui
Patiente 2	39	2	0	0	0	Oui



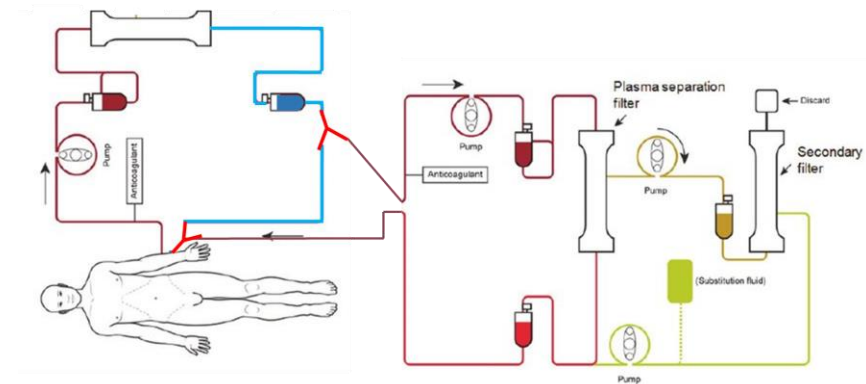


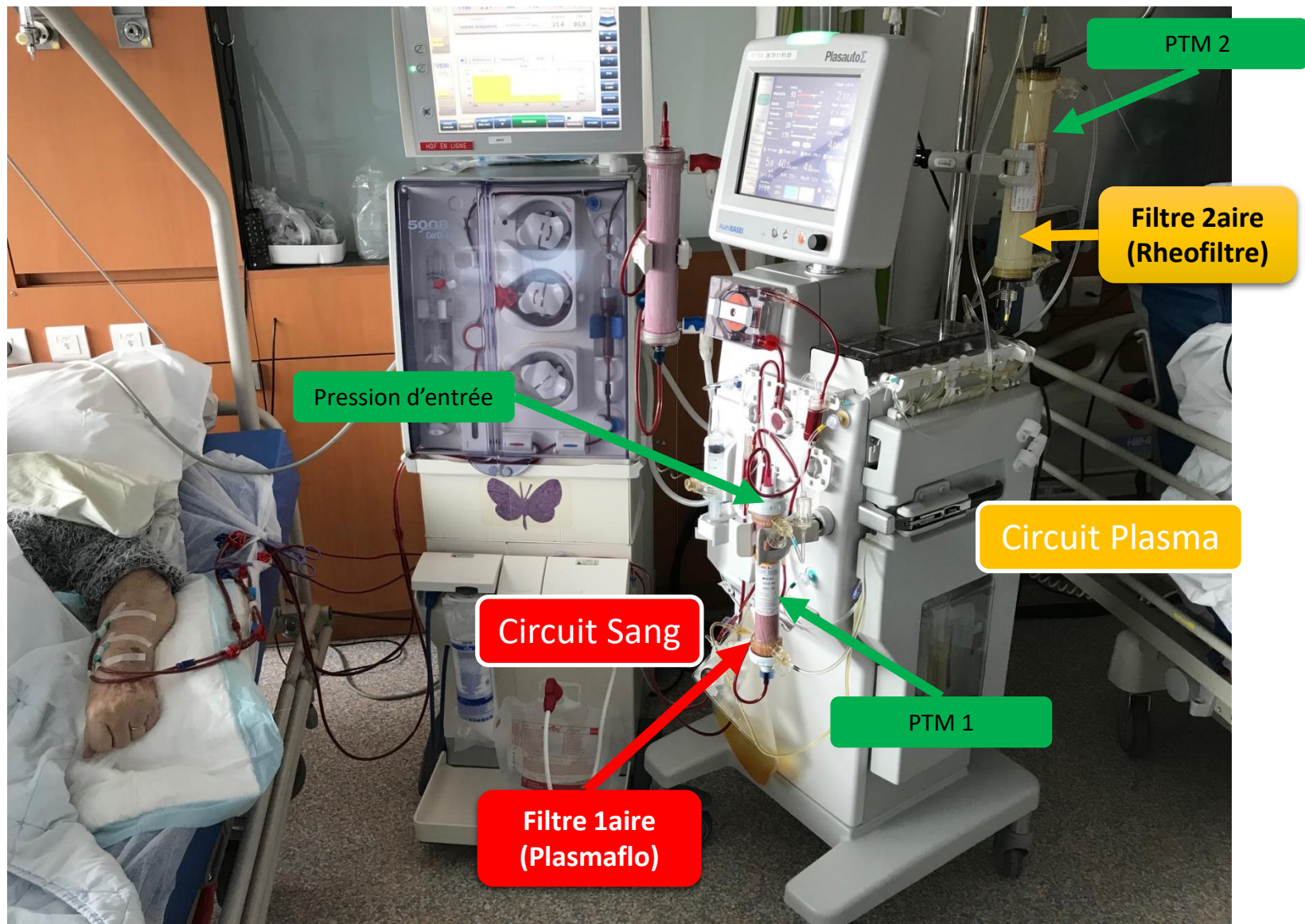
# Schéma du circuit



# Aspects pratiques

- Pendant la séance d'hémodialyse:
  - HD conventionnelle bioncture (4-5 séances par semaine): Protocole Calciphylaxie
  - Qs: 300 ml/min, UFmax = 200 ml/h
  - Anticoagulation: HNF= bolus 25 Ui/kg, 12,5 UI/kg en entretien (monitoring TCA post-HD)
  - Pas de fer, pas de NPPD
- Rhéophérèse: branchement en « Série »
  - Rincage des lignes au sérum physiologique hépariné
  - Anticoagulation HNF: 500 UI/h en débit fixe, compensation albumine (1FI 500 ml 5%)
  - Qs: 100-150 ml/min en surveillant les pressions A/V.
  - Extraction plasma: 20-25 %
  - Rejet 10%, substitution 10%
- Surveillance:
  - Clinique: TA ++, EVA...
  - Bio: Pré (CRP, coag, fg, lono, prot, Ca, P)  
Post(TCA + fg, Prot)





PTM 2

Filtre 2aire  
(Rheofiltre)

Pression d'entrée

Circuit Plasma

Circuit Sang

PTM 1

Filtre 1aire  
(Plasmaflo)

Association  
**echo**

Etablissement de Santé  
Activités de Dialyse  
et de Néphrologie

 **ELSAN**  
Notre Santé autrement

## Contacts

### Responsable scientifique

Dr Guillaume SERET  
[gseret@echo-sante.com](mailto:gseret@echo-sante.com)

### Coordinatrice Etude Clinique

Angélique COLIN  
Tél : 06 66 73 89 79  
[acolin@echo-sante.com](mailto:acolin@echo-sante.com)

# RHEO-CUA

Étude rétrospective évaluant l'apport  
de la **RHEO**phérèse dans le traitement  
de la Calciphylaxie Urémique



## Etude multicentrique, rétrospective

Comparaison de cohortes: sujets exposés/non exposés

Etude ouverte depuis l'été 2021

Critère principal: Rémission complète 6 mois après diagnostic

Objectif:

- 55 patients traités par rhéophérèse
- 55 patients traités de manière conventionnelle. (Issus de la cohorte Calciwest)\*

\* Gaisne et Al - Calciphylaxis epidemiology, risk factors, treatment and survival among French chronic kidney disease patients: a case-control study - BMC Nephrology (2020) 21:63



Dr ARNAUD LIONET



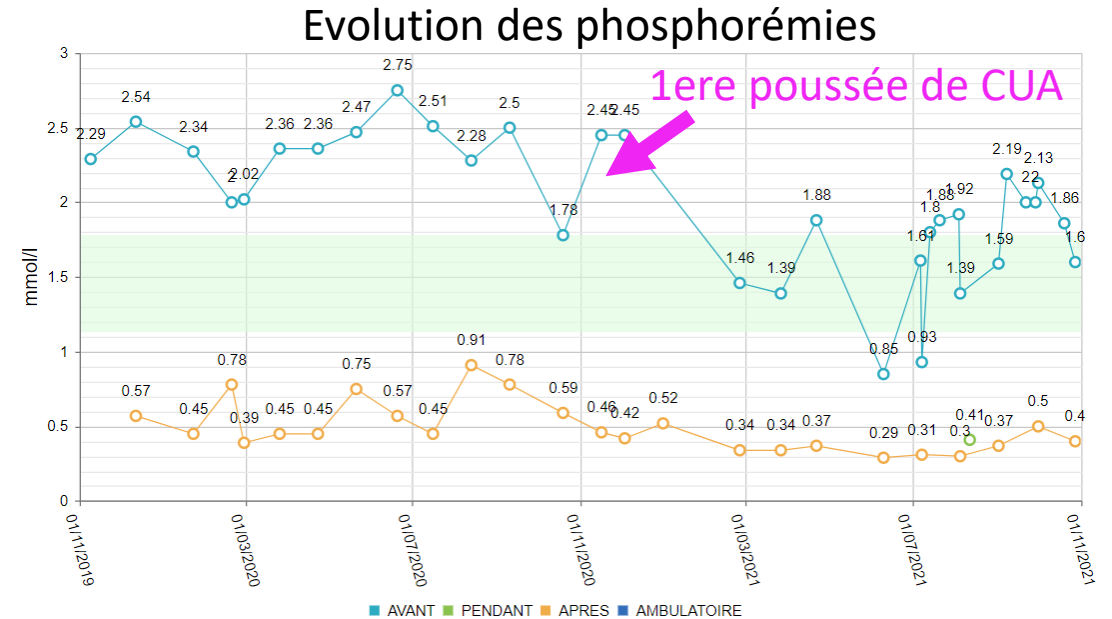
# Une aide précieuse dans des situations complexes

Mme Herv...

Terrain:

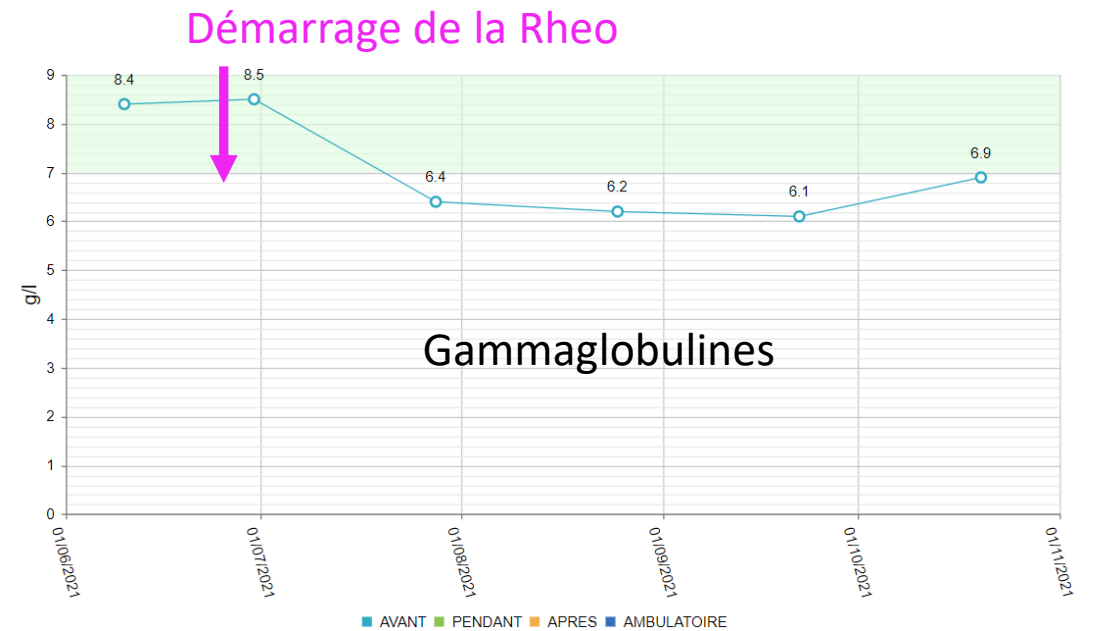
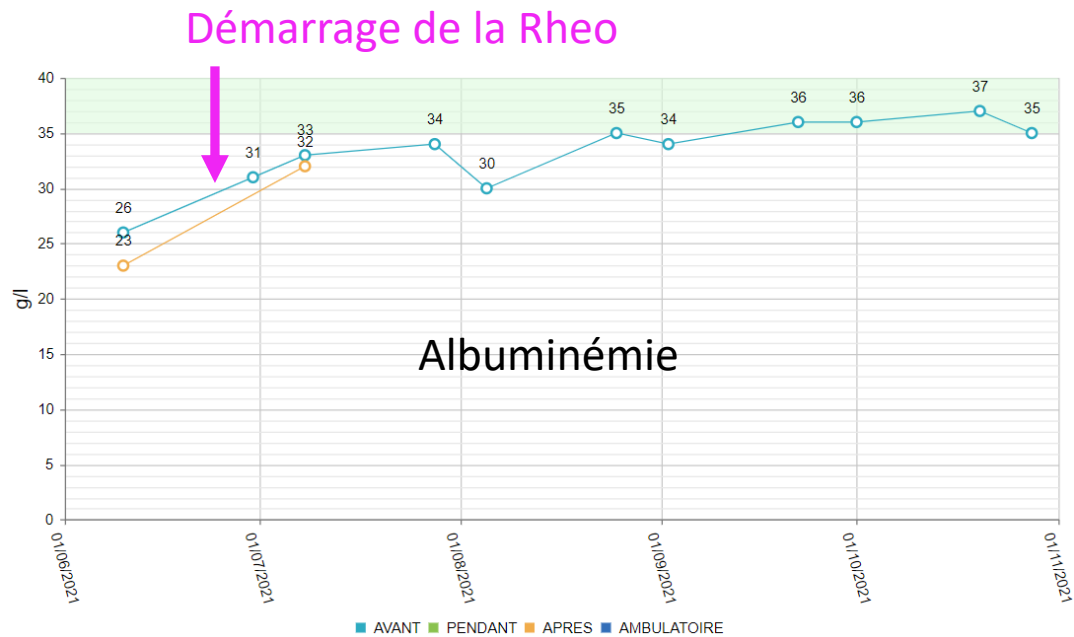
- IRCT d'étiologie inconnue, hémodialyse à partir de juillet 2019,
- HTA ancienne, tabagisme non sevré
- Valve mécanique mitrale et ACFA permanente et emboligène (3 AVC): AVK INR 3,5-4,5
- Stimulateur cardiaque
- 20/09/20: 1ere lésion de CUA au niveau du tendon d'Achille gauche
- 28/09/20: Hospitalisation en dermatologie: thiosulfate de Na per-dialytique, intensification de la dialyse, optimisation du bilan phosphocalcique. => Cicatrisation

=> Traitement AVK maintenu...



# Mme HERV...

- Dec 2020: 2<sup>e</sup> poussée sur cicatrice de prélèvement saphène
- 02/04/21: Cicatrisation de la lésion, mais dans l'intervalle, apparition de multiples nouvelles lésions ulcérées, bilatérales (4 à droite et 2 à gauche).
- 30/06/21: Mise en place de la Rheophérèse

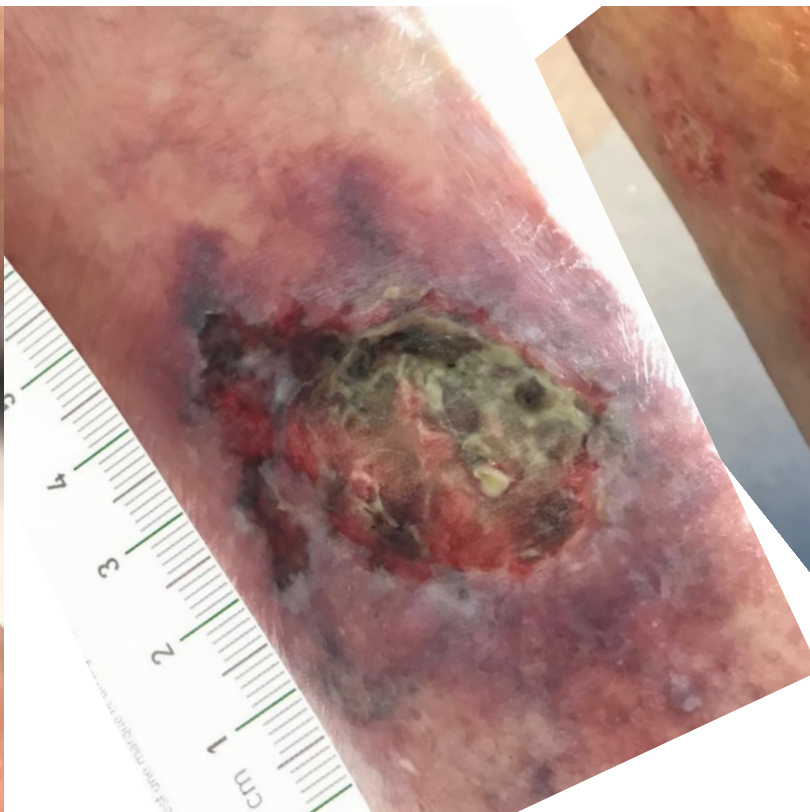


# Mme LAB

06 mai



27 mai



21 juillet



Mesures générales + thiosulfate

Mesures générales + thiosulfate + Rhéophérèse



# Rechute de CUA

08/11



26/11



11/01

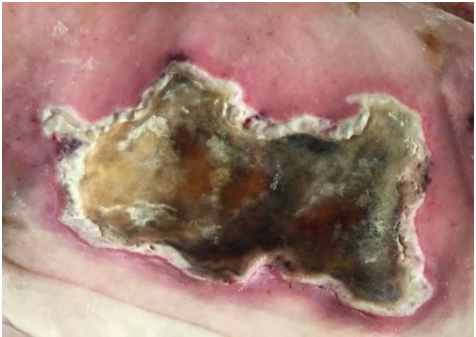


29/03



Jambe  
Gh

Cuisse  
Gh



# CONCLUSION

## ~~Pourquoi proposer la Rhéophérèse?~~

- Technique non invasive pour les patients déjà hémodialysés
- Pas de temps de traitement supplémentaire
- Peu de complications
- Efficace

Pourquoi ne pas proposer la Rhéophérèse?