



Calcinose cutanée associée aux connectivites

Rev Med Suisse 2015; 11 : 668-72

I. Fabreguet
J.-H. Saurat
R. Rizzoli
S. Ferrari

Dr Isabelle Fabreguet
Prs Jean-Hilaire Saurat, René Rizzoli
et Serge Ferrari
Service des maladies osseuses
HUG, 1211 Genève 14
isabelle.fabreguet@hcuge.ch

Calcinosis cutis associated with connective tissue diseases

Calcinosis cutis is characterized by calcified deposits in the skin and in subcutaneous tissues. The potential complications are ulceration, infection, functional limitation. According to serum calcium/phosphate levels, calcinosis cutis is classified in 4 subtypes: dystrophic, metastatic, iatrogenic, idiopathic. In dystrophic calcinosis, calcium/phosphate serum levels are within range. Dystrophic calcinosis occurs in damaged tissues and is associated with several connective tissue diseases (mainly systemic sclerosis and dermatomyositis). Its pathophysiology remains unclear. Despite different therapeutic modalities in the literature, there is no standard therapy for calcinosis. Thus, larger controlled studies are necessary.

La calcinose cutanée est constituée de dépôts de sels phosphocalciques insolubles dans la peau et les tissus sous-cutanés. Elle peut se compliquer d'ulcérations, d'infections et de limitations fonctionnelles. Le bilan phosphocalcique permet de distinguer plusieurs sous-types de calcinoses cutanées: dystrophique, métastatique, iatrogénique et idiopathique. Dans la calcinose dystrophique, le bilan phosphocalcique est normal. Cette calcinose est associée à plusieurs connectivites (principalement la sclérodermie et la dermatomyosite), et se développerait dans un tissu anormal soumis au stress ou à l'inflammation. La physiopathologie reste encore incertaine. En dépit des nombreux traitements essayés, aucun n'est validé actuellement. Des études thérapeutiques contrôlées à plus grande échelle sont nécessaires.

INTRODUCTION

La calcinose cutanée est caractérisée par le dépôt de sels de calcium dans la peau et les tissus sous-cutanés. Elle peut être invalidante du fait des douleurs potentielles et du handicap fonctionnel, et ce particulièrement dans les formes étendues.

En fonction du bilan phosphocalcique, elle est classée en plusieurs sous-groupes: dystrophique, métastatique, idiopathique et iatrogénique. La calcinose dystrophique est associée aux maladies auto-immunes et sa physiopathologie reste encore incertaine. Différents traitements ont été essayés dans la calcinose dystrophique, mais il n'existe pas de traitement de référence validé.

CAS CLINIQUE

Nous rapportons le cas d'un patient de 43 ans, suivi depuis 2009 pour une sclérodermatomyosite très sévère avec calcinose dystrophique diffuse symétrique (figure 1). La maladie s'est développée dans le contexte d'un ASIA syndrome (*autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants*), induit par des séries d'injections IM de vitamine E en solution huileuse en 2004. La dermatomyosite et la calcinose ont été confirmées histologiquement. Un traitement associant immunoglobulines IV, corticothérapie et ciclosporine (remplacée par le méthotrexate en 2012) a permis une évolution favorable de l'atteinte cutanée et musculaire. Cependant, la calcinose a persisté et s'est même aggravée entre 2010 et 2013 (figure 2). Le clodronate a été essayé pour la calcinose, mais sans effet.

CLASSIFICATION

La calcinose cutanée est classifiée en différents sous-groupes, en fonction du bilan phosphocalcique.^{1,2}

- Dans la *calcinose dystrophique*, le bilan phosphocalcique est normal. La calcinose serait due à une atteinte tissulaire locale. Elle est associée à différentes patholo-



Figure 1. Calcinose périhanche et fesse

gies comme les connectivites (principalement sclérodémie, dermatomyosite), certaines infections et cancers cutanés, des affections héréditaires (par exemple, syndrome d'Ehlers-Danlos), des panniculites lupiques et pancréatiques.

- La *calcinose métastatique* est caractérisée par une élévation de la calcémie et/ou phosphatémie, entraînant la précipitation de sels calciques dans des tissus sains. Les pathologies associées sont la sarcoïdose, l'hyperparathyroïdie, l'insuffisance rénale, l'hypervitaminose D/le syndrome des buveurs de lait et certaines néoplasies. La calcinose tumorale apparaît chez des adolescents sains: elle est associée à une hyperphosphatémie, ce qui suggère que cette calcinose serait une forme de calcinose métastatique.
- La *calcinose idiopathique* n'est associée ni à une perturbation du bilan phosphocalcique ni à une atteinte tissulaire sous-jacente. Elle comprend les nodules calcifiés sous-épidermiques et la calcinose scrotale.
- Enfin, des cas de *calcinoses iatrogènes* sont décrits: patient sous calcium IV (avec ou sans extravasation), héparines contenant du calcium.



Figure 2. PET-CT: calcinose diffuse des cuisses

PHYSIOPATHOLOGIE DES CALCINOSES DYSTROPHIQUES ASSOCIÉES AUX CONNECTIVITES

La physiopathologie des calcinose dystrophiques reste incertaine. Les masses calcifiées se composent de sels de calcium phosphate. La calcinose se développerait dans des tissus soumis à un «stress chronique», comme un processus inflammatoire local ou des traumatismes.³

Dans la dermatomyosite juvénile (DMJ), les calcinose sont associées à la durée de la maladie.⁴ Des macrophages et des cytokines pro-inflammatoires (IL-6, IL-1 β et TNF α) ont été observés au sein des calcifications, suggérant le rôle de l'inflammation dans la physiopathologie.⁵ De plus, dans une étude génétique, les patients avec polymorphismes de l'allèle TNF 308A (associés à une production augmentée de TNF) avaient un risque augmenté de développer une calcinose.⁶ Par ailleurs, le relargage de calcium par les mitochondries dans les cellules musculaires lésées par la myopathie favoriserait le développement de calcinose.³

Dans la sclérodémie, le rôle des traumatismes et de l'ischémie est évoqué dans la physiopathologie des calcinose. En effet, les ulcères digitaux sont associés aux calcinose et prédisent de façon indépendante leur progression.⁷ De plus, le rôle du stress oxydatif a été évoqué: les produits terminaux de glycation/lipoperoxydation (AGE) et leurs récepteurs (RAGE) – marqueurs de stress oxydatif – ont une expression tissulaire augmentée dans la forme cutanée limitée de sclérodémie systémique (lcSS), particulièrement chez les patients avec calcinose. De plus, des niveaux élevés de ces marqueurs de stress oxydatif seraient associés à la durée du Raynaud.⁸

Par ailleurs, la dysrégulation de certains inhibiteurs (MGP – *Matrix Gamma-carboxyglutamic acid Protein* – et fetuin A), ou promoteurs (ostéonectine) de calcifications ectopiques, pourrait participer aux calcinose dystrophiques. Davies et coll. ont montré que l'expression d'ostéonectine était significativement plus élevée dans les cellules endothéliales et les fibroblastes cutanés des patients avec lcSSc avec calcinose, que chez les patients avec lcSSc sans calcinose.⁹

IMAGERIE

Bien que le diagnostic de calcinose puisse être fait cliniquement, l'imagerie peut avoir un intérêt dans différentes situations: en cas de doute diagnostique, pour les calcinose profondes, pour estimer l'étendue et suivre l'évolution des calcinose. Cependant, il existe peu d'études sur l'imagerie des calcinose associées aux connectivites.

Dans une étude rétrospective de 37 patients avec connectivites et calcinose clinique, Shahi et coll. ont montré que les radiographies standards détectaient les calcinose chez tous leurs patients.¹⁰ Ils recommandent donc la radiographie standard comme imagerie de première intention. Diverses morphologies de calcinose ont été décrites: réticulaire, nodulaire, linéaire, amorphe et «sheep-like», la forme nodulaire étant retrouvée chez 84% des cas dans l'étude de Shahi.

D'autres modalités d'imagerie ont été réalisées dans la calcinose: CT, IRM, ultrason, scintigraphie osseuse. Au PET-CT,



des zones hypermétaboliques ont été retrouvées au sein des calcifications dystrophiques, reflet de l'inflammation.¹¹

TRAITEMENTS

Plusieurs traitements ont été essayés, mais il n'existe pas d'étude randomisée contrôlée. Aucun traitement de référence n'est validé à ce jour. Il est par ailleurs toujours difficile de faire la part entre l'effet des traitements ou la régression spontanée des calcinose.

Traitements médicamenteux

Inhibiteurs calciques

Le mécanisme évoqué serait une inhibition du flux de calcium intracellulaire.

Plusieurs cas rapportés ont montré un effet du diltiazem sur les calcinose. De plus, dans une étude rétrospective de patients avec connectivites et calcinose, neuf patients sur dix-sept ayant reçu du diltiazem (≤ 480 mg/j) ont eu une réponse partielle sur la calcinose.¹² Cependant, dans une autre série de douze patients sclérodermiques, traités par diltiazem 180 mg/j, seulement trois ont eu une discrète amélioration radiographique. Cependant, la dose de 180 mg était inférieure aux doses utilisées (240 à 480 mg/j) dans les études montrant un bénéfice.¹³

Minocycline

La minocycline est un antibiotique de la famille des tétracyclines ayant des propriétés de liaison au calcium. Celle-ci pourrait diminuer l'influx de calcium intracellulaire. Elle a aussi une action anti-inflammatoire. Dans une étude prospective ouverte, neuf patients avec sclérodermie systémique et calcinose ont été traités par minocycline 50 à 100 mg/j pour une durée moyenne de 3,5 ans. Huit patients sur neuf ont été améliorés: l'amélioration était observée surtout sur l'inflammation des calcinose et les ulcérations en moyenne cinq mois après l'initiation du traitement. Il existait une réduction seulement modérée de la taille des calcinose. Comme effet indésirable, les calcinose ont pris un aspect bleu/noir.¹⁴

Antivitamine K – warfarine

L'effet de la warfarine dans le traitement des calcinose est discuté.

La vitamine K est un cofacteur nécessaire pour la gammacarboxylation de l'acide glutamique, entraînant la formation d'un acide aminé: l'acide gammacarboxyglutamique (Gla). Cet acide aminé a des propriétés de liaison au calcium. Ce procédé de gammacarboxylation prend place dans des protéines comme certains facteurs de coagulation, et MGP (*Matrix Gla protein*), qui est une protéine de la matrice extracellulaire se liant au minéral. Par ailleurs, il a été démontré que des protéines Gla étaient présentes dans les calcifications.¹⁵ La production de Gla étant vitamine K dépendante, les antivitamines K ont donc été utilisés dans le traitement des calcinose, avec des résultats contradictoires.

Cependant, il a été démontré que MGP est un inhibiteur de calcification artérielle. De plus, le rôle de MGP comme inhibiteur de calcification chez l'humain est évoqué dans

le syndrome de Keutel. Ce syndrome est lié à une mutation inactivatrice de MGP et entraîne des calcifications ectopiques.¹⁶ Donc, si la warfarine inhibe un inhibiteur de calcinose, cela pourrait favoriser la calcinose.

Daoussis et coll. concluent que les données supportant l'utilisation de la warfarine dans la calcinose sont relativement faibles.¹⁷

Colchicine

La colchicine agit sur les microtubules du fuseau nucléaire et a des propriétés anti-inflammatoires. Elle est utilisée notamment dans la poussée de goutte. La colchicine a aussi été utilisée dans les calcinose pour son effet potentiel sur l'inflammation causée par la calcinose. Deux patientes (une avec sclérodermie systémique et une avec dermatomyosite) ont eu une amélioration de l'inflammation et des ulcères cutanés sous 1 mg/j de colchicine.¹⁸ Dans la série rétrospective de Balin, huit patients ont été traités par colchicine: trois sur huit ont répondu dont un patient avec disparition complète de la calcinose.¹² Globalement, la colchicine aurait plutôt un effet sur l'inflammation et les ulcères cutanés, que sur la calcinose en elle-même.

Bisphosphonates

Les bisphosphonates, qui ont une forte affinité pour la matrice osseuse minéralisée et une action hypocalcémiant, pourraient aussi exercer un effet inhibiteur sur les macrophages, et donc diminueraient la production de cytokines pro-inflammatoires par ces cellules. Plusieurs bisphosphonates ont été essayés dans la calcinose comme l'alendronate, le risédronate, le pamidronate et l'édidronate avec des résultats contradictoires.² Notre patient avec sclérodermatomyosite a reçu du clodronate, sans effet sur la calcinose.

Immunoglobulines intraveineuses (Ig IV)

Les Ig IV sont un traitement immunomodulateur et ont été essayés dans quelques cas de calcinose avec des résultats contradictoires. Dans l'étude positive de Schanz, les auteurs ont postulé que l'amélioration des calcinose était due à un effet anti-inflammatoire des Ig IV, possiblement par inhibition de la fonction macrophagique.¹⁹

Thiosulfate de sodium

Le thiosulfate de sodium est un sel anorganique. C'est un chélateur du calcium, qui augmenterait la solubilité des dépôts calciques. Des formes intraveineuses, topiques et intradermales ont été essayés dans les calcinose, avec effet.²⁰

Biothérapies

Les macrophages activés semblent jouer un rôle dans la physiopathologie des calcinose et la présence de TNF α a été démontrée dans les calcinose. Par conséquent, l'infliximab a été essayé dans une série de cinq patients avec DMJ et dans un cas de syndrome de chevauchement, avec efficacité.^{21,22} Daoussis et coll. ont traité par rituximab une patiente avec calcinose dans le cadre d'une forme limitée de sclérodermie systémique. Après deux cures de rituximab (cure de 375 mg/m² pendant quatre semaines), la calcinose s'est améliorée. Cependant, selon les auteurs, il est difficile



Tableau 1. Propositions de traitement dans la calcinose cutanée associée aux connectivites

(Adapté de réf.¹²).

Principes généraux

- Il n'y a pas de traitement reconnu ni d'algorithme accepté dans la calcinose cutanée
- Le traitement devrait être centré sur la réduction de la douleur, du handicap et de la morbidité
- Le traitement de la connectivite sous-jacente pourrait limiter le développement de la calcinose cutanée
- Les traitements peuvent être utilisés seuls ou en combinaison

Traitement médical

- La durée est variable (mois à années)
 - Inhibiteurs calciques en première ligne
 - Colchicine

Traitement local des surinfections

Traitement chirurgical

Physiothérapie: pour prévenir la raideur articulaire quand la calcinose entraîne une limitation de la mobilité

d'expliquer les mécanismes d'action du rituximab dans la calcinose, le rôle des cellules B dans la calcinose n'étant pas connu.¹⁷

Une autre piste thérapeutique serait l'essai des anti-IL-1 dans la calcinose (cf. physiopathologie). Dans une série de patients avec épaule aiguë hyperalgique liée aux calcifications à hydroxyapatite, l'anakinra a montré un effet antalgique rapide et sur la diminution de la taille des calcifications.²³ A notre connaissance, il n'existe pas d'étude sur les anti-IL-1 dans la calcinose dystrophique.

Traitements locaux

Des traitements locaux ont aussi été essayés comme la lithotripsie et le traitement chirurgical.

La lithotripsie extracorporelle (LEC) est utilisée notamment pour les lithiases urinaires et les tendinopathies calcifiantes. Une série de huit patients avec calcinose (3 avec sclérodémie systémique, 1 avec dermatomyosite et 4 avec insuffisance veineuse) ont reçu trois séances de LEC à trois semaines d'intervalle. A six mois, l'EVA (échelle visuelle analogique) douleur avait diminué de 7 à 2 sur 10, et la taille médiane des calcinose avait diminué modérément de 3,1 à 1,9 cm². Selon l'auteur, la meilleure indication dermatologique serait les lésions de calcinose ulcérées et radio-opaques.²⁴

Dans l'étude de Balin, sur onze patients ayant eu une excision chirurgicale seule comme traitement de la calcinose, huit ont eu une réponse complète (définie par une résolution complète et l'absence de récurrence au site).¹² Dans une revue sur la chirurgie de la main de patients sclérodermiques, treize études portaient sur le traitement des

calcinose.²⁵ Les techniques étaient soit l'excision chirurgicale, soit l'excision par laser au dioxyde de carbone, soit par une fraise dentaire à haute vitesse. Les bénéfices étaient surtout sur l'amélioration de la douleur et le gain de fonction. Les risques postopératoires décrits étaient un retard de cicatrisation, qui pourrait conduire à une nécrose, et une limitation de la mobilité.

La chirurgie n'est pas toujours recommandée en fonction de la taille, de l'étendue des calcifications et des comorbidités du patient. Gutierrez recommande la chirurgie en cas de calcification large et distincte, et/ou de zones symptomatiques.² Bienvenu propose aussi une chirurgie si les calcinose menacent les vaisseaux, nerfs et tendons.²⁶

Pour l'excision au laser, Gutierrez recommande de traiter les calcifications localisées et superficielles.² Pour le traitement local, des injections intralésionnelles de corticoïdes sont aussi rapportées dans la littérature.

Malgré l'absence de traitement de référence, Balin et coll. ont publié des propositions thérapeutiques pour les calcinose associées aux connectivites (tableau 1).¹²

CONCLUSION

La calcinose cutanée dystrophique associée aux connectivites survient indépendamment d'altérations du métabolisme phosphocalcique et semble plutôt liée à des phénomènes inflammatoires locaux. Elle peut se compliquer de douleurs, de surinfections et de limitations fonctionnelles. Le traitement de la calcinose reste un challenge, car malgré de nombreux traitements essayés, il n'existe actuellement aucune thérapie de référence validée. Néanmoins, des cas de régression parfois spectaculaires ont été observés avec notamment la colchicine, la minocycline et certains bisphosphonates. ■

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

Implications pratiques

- > La calcinose cutanée peut survenir en l'absence d'altérations du bilan phosphocalcique. Elle est alors «dystrophique»
- > Elle peut se compliquer de douleurs, de surinfections et de limitations fonctionnelles
- > La colchicine, la minocycline, certains bisphosphonates ainsi que d'autres traitements ont été essayés, avec un succès variable

Bibliographie

- 1 Reiter N, El-Shabrawi L, Leinweber B, Berghold A, Aberer E. Calcinosis cutis: Part I. Diagnostic pathway. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:1-12; quiz 13-4.
- 2 Gutierrez AJ Jr, Wetter DA. Calcinosis cutis in autoimmune connective tissue diseases. *Dermatol Ther* 2012;25:195-206.
- 3 Chander S, Gordon P. Soft tissue and subcutaneous calcification in connective tissue diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2012;24:158-64.
- 4 Valenzuela A, Chung L, Casciola-Rosen L, Fiorentino D. Identification of clinical features and autoantibodies associated with calcinosis in dermatomyositis. *JAMA Dermatol* 2014;150:724-9.
- 5 Mukamel M, Horev G, Mimouni M. New insight into calcinosis of juvenile dermatomyositis: A study of composition and treatment. *J Pediatr* 2001;138:763-6.
- 6 Mamyrova G, O'Hanlon TP, Sillers L, et al., Childhood Myositis Heterogeneity Collaborative Study Group. Cytokine gene polymorphisms as risk and severity factors for juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2008; 58:3941-50.
- 7 Avouac J, Mogavero G, Guerini H, et al. Predictive factors of hand radiographic lesions in systemic sclerosis: A prospective study. *Ann Rheum Dis* 2011;70:630-3.



- 8** Davies CA, Herrick AL, Cordingley L, Freemont AJ, Jeziorska M. Expression of advanced glycation end products and their receptor in skin from patients with systemic sclerosis with and without calcinosis. *Rheumatology* 2009;48:876-82.
- 9** Davies CA, Jeziorska M, Freemont AJ, Herrick AL. Expression of osteonectin and matrix Gla protein in scleroderma patients with and without calcinosis. *Rheumatology* 2006;45:1349-55.
- 10** Shahi V, Wetter DA, Howe BM, Ringler MD, Davis MD. Plain radiography is effective for the detection of calcinosis cutis occurring in association with autoimmune connective tissue disease. *Br J Dermatol* 2014; 170:1073-9.
- 11** Miyamae T, Sano F, Ozawa R, et al. Efficacy of thalidomide in a girl with inflammatory calcinosis, a severe complication of juvenile dermatomyositis. *Pediatr Rheumatol Online J* 2010;8:6.
- 12** Balin SJ, Wetter DA, Andersen LK, Davis MD. Calcinosis cutis occurring in association with autoimmune connective tissue disease: The Mayo Clinic experience with 78 patients, 1996-2009. *Arch Dermatol* 2012;148: 455-62.
- 13** Vayssairat M, Hidouche D, Abdoucheli-Baudot N, Gaitz JP. Clinical significance of subcutaneous calcinosis in patients with systemic sclerosis. Does diltiazem induce its regression? *Ann Rheum Dis* 1998;57:252-4.
- 14** Robertson LP, Marshall RV, Hickling P. Treatment of cutaneous calcinosis in limited systemic sclerosis with minocycline. *Ann Rheum Dis* 2003;62:267-9.
- 15** Lian JB, Skinner M, Glimcher MJ, Gallop P. The presence of gamma-carboxyglutamic acid in the proteins associated with ectopic calcification. *Biochem Biophys Res Commun* 1976;73:349-55.
- 16** Munroe PB, Olgunturk RO, Fryns JP, et al. Mutations in the gene encoding the human matrix Gla protein cause Keutel syndrome. *Nat Genet* 1999;21:142-4.
- 17** Daoussis D, Antonopoulos I, Liossis SN, Yiannopoulos G, Andonopoulos AP. Treatment of systemic sclerosis-associated calcinosis: A case report of rituximab-induced regression of CREST-related calcinosis and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2012;41:822-9.
- 18** Fuchs D, Fruchter L, Fishel B, Holtzman M, Yaron M. Colchicine suppression of local inflammation due to calcinosis in dermatomyositis and progressive systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 1986;5:527-30.
- 19** Schanz S, Ulmer A, Fierlbeck G. Response of dystrophic calcification to intravenous immunoglobulin. *Arch Dermatol* 2008;144:585-7.
- 20** Smith GP. Intradermal sodium thiosulfate for exophytic calcinosis cutis of connective tissue disease. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:e146-7.
- 21** Riley P, McCann LJ, Maillard SM, et al. Effectiveness of infliximab in the treatment of refractory juvenile dermatomyositis with calcinosis. *Rheumatology* 2008; 47:877-80.
- 22** Tosounidou S, MacDonald H, Situnayake D. Successful treatment of calcinosis with infliximab in a patient with systemic sclerosis/myositis overlap syndrome. *Rheumatology* 2014;53:960-1.
- 23** Zufferey P, So A. A pilot study of IL-1 inhibition in acute calcific periarthritis of the shoulder. *Ann Rheum Dis* 2013;72:465-7.
- 24** Sultan-Bichat N, Menard J, Perceau G, et al. Treatment of calcinosis cutis by extracorporeal shock-wave lithotripsy. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:424-9.
- 25** Bogoch ER, Gross DK. Surgery of the hand in patients with systemic sclerosis: Outcomes and considerations. *J Rheumatol* 2005;32:642-8.
- 26** Bienvenu B. Treatment of subcutaneous calcinosis in systemic disorders. *Rev Med Interne* 2014;35:444-52.

* à lire

** à lire absolument