

Le Congrès
Médecins. Les Essentiels
© 2013. Sfar. Tous droits réservés.

Rhabdomyolyse – Crush syndrome

Ségolène Mrozek, Thomas Geeraerts*

*Auteur correspondant : geeraerts.t@chu-toulouse.fr

Pôle Anesthésie Réanimation, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Equipe d'accueil « Modélisation de l'agression tissulaire et nociceptive », Université Paul Sabatier, Toulouse, France

POINTS ESSENTIELS

- La rhabdomyolyse est caractérisée par la lyse des cellules musculaires striées squelettiques et la libération dans la circulation sanguine de leur contenu intracellulaire.
- Les complications principales sont l'insuffisance rénale aiguë, les troubles hydroélectrolytiques, et le syndrome des loges.
- Le pronostic des rhabdomyolyses dépend essentiellement de l'étiologie et des comorbidités associées.
- L'insuffisance rénale aiguë et l'hyperkaliémie sont les complications majeures pouvant aggraver le pronostic.
- Dans la plupart des cas, l'insuffisance rénale aiguë est réversible.
- L'insuffisance rénale aiguë résulte d'une vasoconstriction rénale avec ischémie, de la précipitation de la myoglobine dans les tubules et de l'action cytotoxique directe de la myoglobine.
- La prise en charge repose sur un remplissage vasculaire précoce et adapté afin de normaliser la volémie et d'alcaliniser les urines.
- L'alcalinisation des urines par l'administration de bicarbonates de sodium peut être envisagée après restauration de la volémie, lorsque le pH urinaire reste inférieur à 6.5 sous surveillance stricte, mais son efficacité n'est pas clairement démontrée.
- La diurèse forcée par diurétiques est utilisée par certaines équipes, mais son efficacité n'est pas démontrée.
- Dans le cadre d'un syndrome des loges, un monitoring de la pression intracompartimentale est nécessaire avec si besoin, la réalisation d'une aponévrotomie de décompression.

Introduction

La rhabdomyolyse est un syndrome clinique et biologique non spécifique, caractérisé par la lyse des cellules musculaires striées squelettiques et la libération dans la circulation sanguine de leur contenu (électrolytes, myoglobine et protéines sarcoplasmiques) [1]. Elle a été décrite pour la première fois en 1881 en Allemagne, mais Bywaters et Beall reportèrent en détail la description des lésions d'écrasement ou *crush syndrome*, compliquées d'insuffisance rénale aiguë mortelle après les bombardements sur Londres lors de la Seconde Guerre mondiale [2].

On distingue classiquement les rhabdomyolyses traumatiques et non traumatiques, mais en pratique, toute situation entraînant un déséquilibre entre apports et besoins métaboliques des cellules musculaires peut aboutir à une rhabdomyolyse. Les causes traumatiques sont plus couramment rassemblées sous le terme de *crush syndrome* [3]. Elle peut aller d'une simple élévation de la créatinine phosphokinase (CPK) [4] au niveau plasmatique jusqu'à la mise en jeu du pronostic vital avec hyperkaliémie, insuffisance rénale aiguë [5] et coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) [6]. La détection précoce de la rhabdomyolyse est fondamentale afin d'en prévenir les complications.

Physiopathologie

Malgré une grande diversité étiologique des rhabdomyolyses, la physiopathologie reste commune à ces différentes causes. Le **tableau 1** résume les différents facteurs mis en cause selon leurs mécanismes. Il faut toutefois souligner que des facteurs multiples sont retrouvés dans environ 50% des cas [7]. La rhabdomyolyse est la résultante d'une altération de la production ou de l'utilisation de l'adénosine triphosphate (ATP) par la cellule musculaire striée ou d'un besoin énergétique supérieur à la capacité de production d'ATP. L'aboutissement final est une augmentation excessive du calcium libre ionisé dans le cytoplasme [8-10]. L'ATP intracellulaire est primordial pour maintenir l'homéostasie cellulaire. En effet, le sarcolemme des myocytes comprend de nombreuses pompes, canaux et échangeurs permettant de réguler les gradients électrochimiques cellulaires. Une pompe Na/K ATPase transporte activement le sodium de l'intérieur vers l'extérieur de la cellule [4]. Une pompe Ca⁺⁺ATPase permet, quant à elle, de maintenir une concentration intracellulaire basse de calcium par son transport dans le réticulum sarcoplasmique et la mitochondrie [11]. Elle permet notamment de maintenir des concentrations basses de calcium lorsque le muscle est au repos et d'augmenter, lors de contractions musculaires, sa concentration nécessaire pour le

couplage actine-myosine. Un défaut d'ATP va donc être à l'origine d'une dysfonction des pompes Na/K ATPase et Ca⁺⁺ATPase. Devant l'incapacité d'expulsion du sodium de la cellule, celui-ci va donc s'accumuler dans le cytoplasme avec de l'eau aboutissant à un œdème intracellulaire [8]. Parallèlement, l'altération des pompes ATPase-dépendantes et l'accumulation de sodium dans le cytoplasme entraîne une augmentation importante du calcium ionisé intracellulaire (cytosol et mitochondrie) [12]. Les concentrations peuvent alors atteindre plus de dix fois les valeurs normales [13]. Cette augmentation massive de calcium va être à l'origine de l'activation de processus complexes intracellulaires et de l'absence de relaxation se traduisant par des crampes ou contractures. Les protéases et phospholipase dépendantes du calcium vont alors être activées entraînant la destruction des myofibrilles, du cytosquelette et des protéines membranaires et la lyse cellulaire [14]. La production importante de radicaux libres et l'acidose locale participe également à cette destruction cellulaire [15, 16]. Cela va donc entraîner la libération dans la circulation générale de nombreuses substances telles la myoglobine, la créatine phosphokinase (CPK), le potassium, les acides organiques, les enzymes et électrolytes à l'origine des manifestations cliniques de la rhabdomyolyse [17]. De plus, on observe une activation de la phospholipase A2 responsable d'une production de leucotriènes et prostaglandines.

Si le *primum movens* de la rhabdomyolyse est l'ischémie (ou l'hypoxie) cellulaire, on sait aujourd'hui que les lésions tissulaires sont fortement aggravées lors de la reperfusion musculaire, créant ainsi des lésions d'ischémie-reperfusion [12]. La reperfusion va non seulement provoquer la libération dans la circulation sanguine du contenu cellulaire des myocytes mais également une augmentation des zones nécrotiques. En effet, l'arrivée massive d'oxygène au niveau du myocyte va entraîner une production importante de radicaux libres, augmentant leurs effets toxiques [18, 19]. Les polynucléaires neutrophiles (PNN) vont alors venir se fixer aux cellules endothéliales [18]. De plus, les monocytes et macrophages tissulaires vont sécréter des cytokines aggravant la réaction inflammatoire locale. Tous ces phénomènes vont être à l'origine d'une augmentation de la perméabilité capillaire aggravant l'œdème tissulaire, d'une activation de l'inflammation et de la création de microthromboses diffuses, compromettant d'autant plus la microcirculation [20]. La réponse inflammatoire peut alors s'étendre à tout l'organisme. L'ensemble de ces modifications physiopathologiques va entraîner l'atteinte d'autres organes avec notamment des atteintes cardiaques, hépatiques et pulmonaires et favoriser l'apparition d'un syndrome de défaillance multiviscérale [21].

Ainsi la sévérité de la rhabdomyolyse peut varier de la simple élévation asymptomatique des CPK à des complications plus graves telles insuffisance rénale aiguë, arythmies cardiaques, CIVD, défaillance multiviscérale et décès.

Tableau 1. Etiologies des rhabdomyolyses selon leurs mécanismes.

Mécanismes	Causes principales rapportées
Lésion musculaire directe	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Crush syndrome</i> • Brûlures profondes • Torture, combat 	<ul style="list-style-type: none"> - Tremblement de terre, accident de circulation, immobilisation prolongée -Lésions d'électrisation, arc électrique, cardioversion
Exercice musculaire	
<ul style="list-style-type: none"> • Exercice physique intense • Convulsions • Tétanos, dystonies • Psychose et agitation • Syndrome sérotoninergique 	<ul style="list-style-type: none"> -Marathon, entraînement militaire, haltérophilie, -Épilepsie, électroconvulsothérapie -État maniaque, délirium -Intoxication amphétamines, ecstasy, lithium, antidépresseurs
Ischémie musculaire	
<ul style="list-style-type: none"> • Hypoperfusion générale • Hypoperfusion locale 	<ul style="list-style-type: none"> -États de choc, intoxication monoxyde de carbone -Thrombose artérielle, drépanocytose, embolie gazeuse, clampage vasculaire, syndrome des loges -CIVD -Intoxication cocaïne
Modifications thermiques	
<ul style="list-style-type: none"> • Hypothermie • Hyperthermie 	<ul style="list-style-type: none"> -Engelures, hypothermie profonde -Hyperthermie d'effort, hyperthermie maligne -Syndrome malin des neuroleptiques, sepsis
Troubles métaboliques et électrolytiques	
<ul style="list-style-type: none"> • Hypokaliémie chronique • Hypophosphatémie • Hypo/hypernatrémie • Etats hyperosmolaires • Hypocalcémie profonde 	<ul style="list-style-type: none"> -Diurétiques, laxatifs, amphotéricine -Coma acidocétosique, hyperosmolaire
Troubles endocriniens	
<ul style="list-style-type: none"> • Hypothyroïdie • Diabète insipide • Phéochromocytome 	
Origine génétique	
<ul style="list-style-type: none"> • Altération de la glycolyse ou glycogénolyse • Altération du métabolisme des lipides • Altération mitochondriale • Déficit en G6PD 	<ul style="list-style-type: none"> -Glycogénoses type V (maladie de McArdle), VII (maladie de Tarui), VIII, IX (maladie de l'X), X et XI (maladie de Bickel Fanconi) -Myopathies mitochondriales
Infections	
<ul style="list-style-type: none"> • Bactéries • Virus • Parasites 	<ul style="list-style-type: none"> -Syndrome de choc toxique, <i>Streptococcus pyogenes</i>, <i>Staphylococcus aureus</i> (pyomyosite), clostridium, salmonellose, légionellose, tularémie, leptospirose, gangrène, fasciite nécrosante -Influenzae A et B, VIH, entérovirus, VZV, EBV, herpès, coxsackie -Paludisme
Inflammation	
<ul style="list-style-type: none"> • Maladie auto-immune 	<ul style="list-style-type: none"> -Polymyosite et dermatomyosite -Carcinome (myopathie nécrosante paranéoplasique)
Toxiques et drogues	
<ul style="list-style-type: none"> • Ethanol • Drogues • Plantes • Venins • Médicaments 	<ul style="list-style-type: none"> -Intoxication alcoolique aiguë -Héroïne, cocaïne, ecstasy, caféine, pseudoéphédrine -Ciguë, champignons -Benzodiazépines, corticostéroïdes, opiacés, aspirine -Immunosuppresseurs, neuroleptiques -Hypolipémiants (fibrates, statines) -Chimiothérapie
Idiopathique	

Morbidité et mortalité

Hypovolémie

Comme nous l'avons vu, l'entrée massive de sodium dans le myocyte et l'augmentation de la perméabilité capillaire vont être à l'origine d'un important œdème intracellulaire et interstitiel. Cette séquestration majeure de liquide (jusqu'à 10 à 15 litres) à partir du secteur vasculaire peut être à l'origine d'une hypovolémie efficace et de la création d'un troisième secteur [22]. De véritables chocs hémodynamiques hypovolémiques peuvent donc accompagner une rhabdomyolyse [23].

Syndrome des loges

Le syndrome des loges n'est pas une complication rare lors de rhabdomyolyse [1]. Il se développe plus souvent dans les loges des extrémités [24]. L'œdème intracellulaire majeur des cellules musculaires striées, se situant dans une loge inextensible, va être à l'origine d'une augmentation de la pression interstitielle locale, comprimant les vaisseaux nourriciers et les nerfs. L'augmentation de la pression intramusculaire compromet la perfusion vasculaire de la région et le retour veineux intensifiant l'œdème local. De plus, l'ischémie locale augmente la perméabilité des capillaires aggravant l'œdème et établissant un cercle vicieux [14]. L'ischémie tissulaire peut alors aggraver la rhabdomyolyse. Dans le *crush syndrome*, entrant souvent dans le cadre d'un polytraumatisme, le tableau évolue en quelques heures avec un œdème extensif des masses musculaires, des signes d'ischémies cutanées, musculaires et une paralysie sensitivo-motrice [25]. Cette altération musculaire supplémentaire peut se manifester également comme un phénomène de « seconde vague » avec la persistance de l'élévation ou un rebond d'augmentation des concentrations de CPK 48 à 72 heures après le début de la rhabdomyolyse [22].

Troubles électrolytiques et acidose métabolique

L'anomalie caractéristique électrolytique de la rhabdomyolyse est l'hyperkaliémie. Elle est souvent précoce et peut être massive [26]. Elle peut entraîner de sévères arythmies cardiaques allant jusque l'arrêt cardiaque [13]. Quatre-vingt dix-huit pour cent du potassium se situent dans l'espace intracellulaire et 60 à 70% de la masse totale cellulaire du corps humain est constituée de cellules musculaires squelettiques. De part ce fait, la nécrose de seulement 100g

de masse musculaire peut entraîner une augmentation plasmatique de 1.0 mEq/L de potassium [9].

On constate également dans la rhabdomyolyse une acidose métabolique, conséquence entre autre, de la libération dans la circulation sanguine d'acides organiques tels l'acide lactique ou l'acide urique lors de la destruction des cellules musculaires [27, 28]. L'hyperuricémie résulte en général de la libération des nucléotides intracellulaires et de l'IRA. Cette acidose peut aggraver l'hyperkaliémie. Par ailleurs, les taux sanguins et urinaires d'acide urique augmentent également en cas de lyse musculaire en relation avec une transformation hépatique des bases puriques libérées dans le secteur vasculaire. De plus, une hypoalbuminémie est fréquente du fait de l'augmentation de la fuite capillaire dans les tissus lésés [10].

Un autre trouble électrolytique fréquemment constaté au stade initial est l'hypocalcémie, résultante du stockage du calcium dans le muscle lésé [29, 30]. Elle peut en elle-même être à l'origine de troubles du rythme cardiaque, mais elle peut également potentialiser la cardiotoxicité de l'hyperkaliémie. Ainsi, le potentiel cardiotoxique de l'hyperkaliémie doit toujours être considéré avec la coexistence d'une éventuelle acidose métabolique et d'une hypocalcémie [7].

De plus, la destruction cellulaire musculaire va entraîner la libération de phosphores inorganiques dans le plasma à l'origine d'une hyperphosphorémie [28] et en conséquence, d'hypocalcémie par le dépôt de phosphate de calcium dans les cellules musculaires lésées et les autres tissus [31]. Par la suite, le calcium piégé dans le cytoplasme sera relargué dans le plasma après la destruction des cellules musculaires à l'origine d'une hypercalcémie tardive.

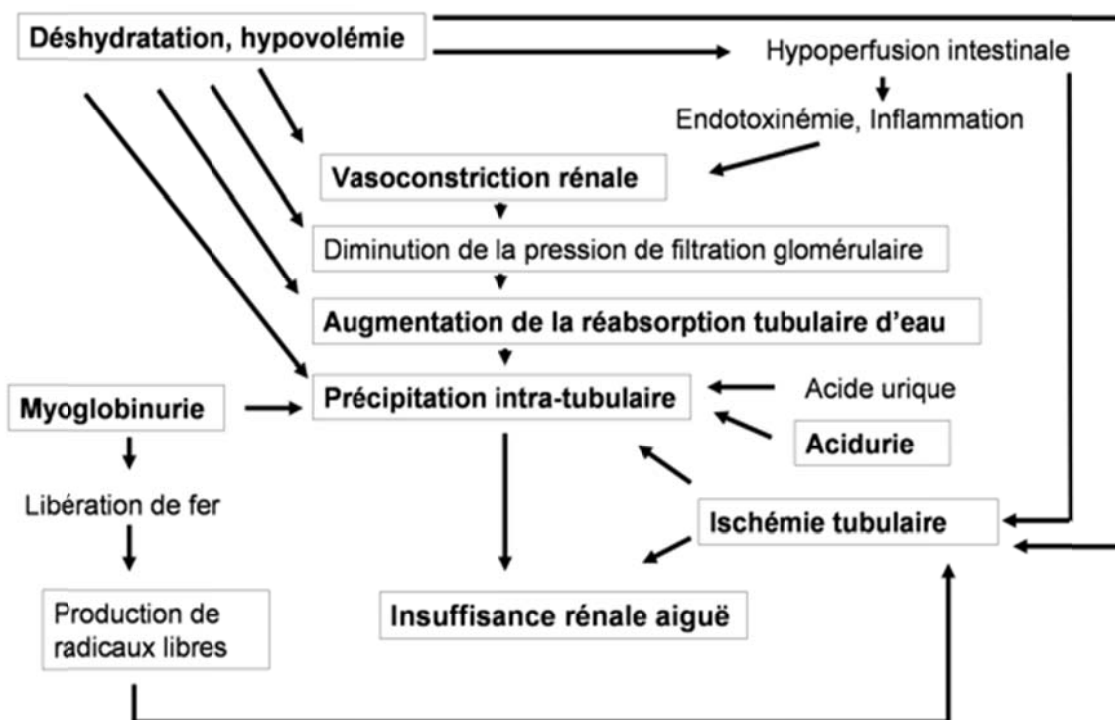
Insuffisance rénale aiguë

L'insuffisance rénale aiguë est une complication des plus redoutées lors de la rhabdomyolyse pouvant mettre en jeu le pronostic vital [3]. Son incidence est difficile à établir de par des définitions variables dans la littérature. Les auteurs rapportent 13% à 50% d'insuffisance rénale aiguë lors de rhabdomyolyses [31] alors que 5 à 15% des insuffisances rénales aiguës sont attribués aux rhabdomyolyses [17]. Melli et al. [32] retrouvent une mortalité de 3,4% pour les patients présentant une insuffisance rénale aiguë suite à une rhabdomyolyse dont la cause la plus fréquente était la consommation excessive de drogues ou alcool. Chez des patients admis en réanimation, la littérature rapporte une mortalité de 59% quand il existe une insuffisance rénale aiguë alors qu'elle est à 22% en son absence [33, 34]. Par ailleurs, la

survie à long terme des patients présentant une rhabdomyolyse et une insuffisance rénale aiguë est proche de 80% et la majorité des patients retrouve une fonction rénale normale [34].

La myoglobine, protéine de 17.8 kDa, libérée dans la circulation sanguine lors de lyses musculaires semble jouer un rôle primordial dans la survenue d'une insuffisance rénale aiguë. Elle est responsable de la coloration foncée des urines (couleur « thé ») traduisant une myoglobinurie. La myoglobine est normalement catabolisée par un métabolisme extrarénal encore mal connu, mais est également filtrée librement par les glomérules rénaux si les concentrations plasmatiques sont importantes [35]. La demi-vie plasmatique moyenne de la myoglobine chez les patients ayant une rhabdomyolyse est d'environ 12 heures, c'est-à-dire qu'au bout de 12 heures, on observe une diminution de 50 % des taux plasmatiques initiaux de myoglobine [35]. Les mécanismes physiopathologiques de la genèse de l'insuffisance rénale aiguë dans la rhabdomyolyse sont multiples (**figure 1**) et regroupent : une vasoconstriction rénale avec ischémie, la formation de rouleaux de myoglobine dans les tubules distaux et une action cytotoxique directe de la myoglobine sur les cellules épithéliales des tubules proximaux [17]. La coexistence d'une hypovolémie et d'un pH urinaire acide intensifie la néphrotoxicité de la myoglobine [36].

Figure 1. Physiopathologie de l'insuffisance rénale aiguë au décours de la rhabdomyolyse.



Vasoconstriction rénale et ischémie

Tout d'abord, nous savons qu'il existe une hypoperfusion rénale liée principalement à une hypovolémie par accumulation de liquide intravasculaire dans les tissus lésés, à l'origine d'une insuffisance rénale fonctionnelle [31]. Par ailleurs, l'hypovolémie entraîne une activation du système nerveux sympathique et du système rénine-angiotensine-aldostérone avec une augmentation de la production de molécules vasoconstrictrices (endothéline 1, vasopressine) et une diminution de la production de prostaglandines vasodilatatrices [37-40]. Parallèlement, les lésions musculaires entraînent la libération d'endotoxines et de cytokines vasoconstrictrices dans la circulation [17, 41]. La myoglobine intervient également en dégradant le monoxyde d'azote (NO), le plus puissant vasodilatateur endogène [42]. Ainsi, ces différents processus aboutissent à une vasoconstriction rénale avec ischémie et à une diminution de production d'ATP par baisse de l'apport d'oxygène dans les cellules tubulaires rénales.

Formation de rouleaux de myoglobine

La myoglobine va être responsable d'une obstruction intraluminaire des tubules rénaux. La formation des rouleaux dépend de la concentration de la myoglobine filtrée dans les tubules. Plus les lésions musculaires sont importantes, plus la concentration plasmatique de myoglobine est élevée et par conséquent, plus la quantité de myoglobine filtrée dans les glomérules rénaux est importante [43]. L'hypovolémie et la vasoconstriction rénale vont également concentrer la myoglobine dans les tubules rénaux. Elle va alors précipiter lors de son interaction avec la protéine de Tamm-Horsfall dans les tubules contournés distaux, processus favorisé par l'acidité des urines [44]. L'obstruction des tubules contournés distaux va entraîner une réduction du débit sanguin et du taux de filtration glomérulaire, favorisant l'accumulation et l'agrégation des cellules épithéliales nécrotiques et des protéines ainsi que la formation de rouleaux [45].

Effet cytotoxique direct de la myoglobine

La myoglobine ne semble pas avoir d'effet néphrotoxique sauf lorsque les urines sont acides. La myoglobine est une protéine globulaire associée à un hème. Il contient du fer (Fe^{2+}), nécessaire pour transporter l'oxygène. Mais l'oxygène peut entraîner l'oxydation de Fe^{2+} en Fe^{3+} , générant un radical hydroxyle [34], radical libre le plus délétère. Le système moléculaire antioxydant intracellulaire est rapidement dépassé par la production incontrôlée d'espèces oxygénées réactives, créant des lésions cellulaires épithéliales des tubules proximaux. Ainsi, l'hème et les radicaux hydroxyles libres semblent être des médiateurs importants des lésions tubulaires [46]. Plus récemment, il a été montré que la myoglobine pouvait elle-même avoir une activité enzymatique

peroxidase-like, à l'origine d'une oxydation incontrôlée des biomolécules, de peroxydation lipidique et de la génération d'isoprostanes et d'endothéline [47].

Autres mécanismes

L'hyperuricémie constatée lors de la lyse musculaire peut entraîner le dépôt de cristaux d'acide urique dans les tubules contournés distaux, augmentant l'obstruction tubulaire [7, 31]. De plus, la CIVD parfois constatée lors de rhabdomyolyse peut être à l'origine de la formation de multiples microthrombi dans le parenchyme rénal, aggravant l'ischémie rénale [48].

CIVD

La libération massive de facteur tissulaire et de substances prothrombotiques lors de la destruction des cellules musculaires peut activer la cascade de coagulation et entraîner une CIVD. Elle est habituellement asymptomatique, mais elle peut parfois être à l'origine de complications hémorragiques [13, 49].

Dysfonction hépatique

Elle se produit chez environ 25% des patients présentant une rhabdomyolyse. Les protéases libérées lors des lésions des cellules musculaires pourraient être à l'origine d'une inflammation hépatique à l'origine de la dysfonction, en général réversible[50].

Pronostic

Le pronostic des rhabdomyolyses dépend essentiellement de l'étiologie et des comorbidités associées. L'insuffisance rénale aiguë et l'hyperkaliémie sont les complications les plus graves pouvant aggraver le pronostic. Dans la plupart des cas, l'insuffisance rénale aiguë est réversible [13]. Le pronostic des rhabdomyolyses et de leurs complications est difficilement évaluable de par la diversité des causes et l'absence de données suffisantes dans la littérature. Les patients présentant une rhabdomyolyse sévère avec une insuffisance rénale aiguë ont une mortalité d'environ 20% et ce pourcentage augmente avec la présence d'un syndrome de défaillance multiviscérale [13]. Des études rapportent une mortalité des patients nécessitant une dialyse lors de rhabdomyolyse de 50% à 80% [51, 52].

Moyens diagnostiques et de surveillance

Signes cliniques

La présentation clinique des patients présentant une rhabdomyolyses est très variable. Fatigue, douleurs musculaires et urines foncées sont rarement retrouvées d'emblée. Elles sont parfois associées à des signes cutanés de compression ou d'écrasement (phlyctènes, érythème). Myalgies, faiblesse musculaire et œdème musculaire douloureux à la palpation forment le syndrome musculaire. Ces signes sont d'intensité variable et peuvent être masqués par la présence d'un coma ou par la prédominance d'autres symptômes (intoxication, agitation, convulsions, trouble ionique etc.). Dans les formes non-traumatiques, le tableau clinique est souvent fruste et la rhabdomyolyse peut passer inaperçue [7]. Une recherche systématique selon le contexte clinique permettra le plus souvent de faire le diagnostic. En cas d'écrasement avec compression prolongée ou lors de polytraumatisme important, la probabilité de survenue d'une rhabdomyolyse est importante et doit être suspectée dès la prise en charge initiale.

Le *crush syndrome* initialement décrit par Bywaters et Beall [2] associait dans les heures qui suivent la décompression, l'apparition progressive d'un œdème musculaire important avec signes d'ischémie et de paralysie sensitivomotrice, d'une hypovolémie (puis d'un choc hypovolémique), le développement d'une insuffisance rénale malgré l'amputation des membres lésés, puis de troubles neuropsychiatriques et métaboliques avec hyperkaliémie et acidose métabolique conduisant au décès du patient dans la première semaine. Le *crush syndrome* représente la forme la plus explosive de rhabdomyolyse. Par ailleurs, ces phénomènes peuvent apparaître en quelques jours après la lésion initiale dans les formes non traumatiques, à l'origine d'un rebond des CPK et des signes cliniques qui doivent être régulièrement recherchés [26].

La coloration foncée des urines (couleur « thé ») évoque la myoglobinurie et est un important signe d'appel. Dans 50% des cas, le seul signe est la coloration anormale des urines sans fatigue ni douleurs musculaires. La coloration rouge-brun des urines s'observe pour des concentrations urinaires de myoglobine supérieures à 1000 mg/L correspondant à une lyse musculaire d'environ 200 g. Le pH urinaire acide entraîne une intensification de la couleur foncée des urines. Les bandelettes urinaires à l'orthotoluidine permettent une détection de la myoglobinurie avec des seuils de l'ordre de 10 mg/L (soit environ 100 fois plus sensible que le changement de couleur des urines). Les pics de myoglobinurie sont d'apparition rapide, souvent maximaux au premier jour, et peuvent donc passer inaperçus. Il est donc utile de rechercher par l'interrogatoire un changement transitoire de la couleur des urines. Toutefois, le dosage des myoglobines sanguines et urinaires est aujourd'hui facile et doit permettre le diagnostic rapide des rhabdomyolyses. Le risque de précipitation tubulaire de la myoglobine dépend de sa concentration dans les tubules et du pH urinaire [11]. Une bandelette négative peut évoquer un risque faible d'insuffisance rénale, d'autant plus que le pH est alcalin.

Signes biologiques

L'élévation des CPK est le témoin le plus sensible de la nécrose musculaire. Sa cinétique est différente de celle de la myoglobine. Leur pic de concentration plasmatique est plus tardif (24 à 36 heures) [7]. La demi-vie plasmatique des CPK chez les patients ayant une rhabdomyolyse est de l'ordre de 42 heures [35]. Les dommages musculaires seront donc détectés par l'élévation plasmatique des CPK. La rhabdomyolyse est définie par une élévation des CPK de plus de 5 fois la normale (soit environ 1000 UI/L). Elle reste modérée jusqu'à 7000 UI/L et devient sévère si les CPK sont supérieures à 16 000 UI/L (risque majeur d'insuffisance rénale) [21]. Les taux plasmatiques de CPK peuvent atteindre plus d'un million d'UI/L, notamment lors des grands traumatismes du bassin et des membres inférieurs. Il s'agit d'une élévation des isoenzymes CK-MM, mais les CK-MB peuvent augmenter jusqu'à des taux significatifs sans pour autant signer une atteinte cardiaque [26]. La mortalité semble augmenter si le pic de CPK est supérieur à 75 000 UI/L [53]. Les sociétés savantes recommandent une surveillance accrue de la fonction rénale chez les patients présentant des CPK > 5000 UI/L devant une augmentation du risque d'insuffisance rénale aiguë et de recours à la dialyse [54]. On peut également observer une augmentation d'autres enzymes d'origine musculaire comme les transaminases (ASAT) et la lactico-déshydrogénase (LDH), mais elles ne sont pas spécifiques.

Les troubles électrolytiques constatés lors des rhabdomyolyses ont été décrits ci-dessus. Des valeurs normales d'urée et de créatinine plasmatiques ne doivent pas rassurer le clinicien car l'hyperkaliémie, l'hypocalcémie, l'hyperphosphorémie, l'hyperuricémie et l'acidose métabolique dépendent des lésions musculaires et du degré d'hypovolémie. L'hyperkaliémie, résultante du relargage des cellules musculaires lésées et de la baisse du débit de filtration glomérulaire chez un patient hypovolémique, est rapide et souvent présente à l'admission à l'hôpital [26]. L'hypocalcémie est retrouvée par la plupart des auteurs [6, 26]. L'acidose métabolique entraîne une hyperventilation pouvant être à l'origine d'une détresse respiratoire. Son contrôle est impératif car elle aggrave l'hyperkaliémie et provoque une acidurie, favorisant la précipitation intratubulaire de la myoglobine. Le recours à la ventilation mécanique peut être nécessaire.

Les signes cliniques et biologiques de CIVD devront être recherchés systématiquement.

Prise en charge thérapeutique

Il n'existe à l'heure actuelle aucune étude randomisée contrôlée sur le traitement de la rhabdomyolyse et les recommandations sont fondées sur des études rétrospectives, animales

ou des cas rapportés. La recherche étiologique doit, bien entendu, être systématique et, si un agent déclenchant est identifié, il conviendra de l'évincer.

La prise en charge de la rhabdomyolyse doit débuter dès le préhospitalier et s'attache à prévenir le risque de développement d'une insuffisance rénale aiguë et à traiter les lésions locales.

Prise en charge de l'hypovolémie

Le choc hypovolémique (et l'apparition d'une défaillance multiviscérale) est la première cause de mortalité dans les quatre jours suivant la rhabdomyolyse [20]. L'hypovolémie va être responsable d'une instabilité hémodynamique et d'une hypoperfusion rénale, elle-même responsable d'une diminution de la filtration glomérulaire, de l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone et d'une réabsorption tubulaire des bicarbonates. De plus, en cas d'état de choc, on observe une acidose métabolique en rapport avec l'hypoperfusion périphérique. Tous ces phénomènes conduisent à une acidification des urines. Une évaluation soigneuse de la volémie par méthode invasive ou non-invasive est donc importante. La restauration d'une volémie normale permet également de prévenir l'hypoxie de la médullaire rénale essentielle à l'apparition de l'insuffisance rénale aiguë [55], de diminuer la consommation d'énergie trop importante par le rein pour réabsorber le sodium et d'alcaliniser les urines en diminuant l'échange du sodium avec les ions H^+ et K^+ dans les urines. Dans ce but, l'expansion volémique est au premier plan, mais l'utilisation des amines vasopressives peut être nécessaire.

Pour corriger cette hypovolémie, la perfusion d'un large volume de solutés est indispensable en limitant les apports de solutions contenant du potassium en première intention [56]. Le remplissage vasculaire doit être précoce afin de diminuer les risques de survenue d'une IRA et doit commencer sur les lieux du traumatisme. Better *et al.* en 1990 ont proposé un protocole de remplissage vasculaire pour la prise en charge des patients victimes d'un tremblement de terre [6]. Il convient de noter que dans cette publication *princeps*, le protocole n'a pas été établi à partir de données cliniques, mais de façon empirique sans réelle validation. Des volumes supérieurs à une dizaine de litres par jour pendant 48 à 72 heures sont parfois nécessaires, au prix d'une rétention hydrosodée conséquente. Il semblerait que son application aux victimes de tremblement de terre permette d'éviter l'apparition de l'insuffisance rénale et d'obtenir une survie optimale [57]. Ceci n'a toutefois pas été confirmé chez les patients polytraumatisés présentant une rhabdomyolyse [58]. Bien qu'il n'existe pas d'études randomisées contrôlées, la plupart des études rétrospectives rapporte que les patients développant une IRA ont un délai plus long avant l'instauration du remplissage vasculaire comparés à ceux n'en développant pas [3]. Ainsi, un

remplissage vasculaire précoce et adapté est primordial pour les patients [54].

Pour la surveillance précise de la diurèse, la pose d'une sonde urinaire est indispensable. Le maintien du remplissage vasculaire se poursuit jusqu'à la disparition de la myoglobinurie. Les objectifs recommandés par beaucoup d'auteurs sont une diurèse > 2 à 3 mL/kg/h. Ainsi en pratique, l'objectif est d'obtenir un état d'hypervolémie pour entraîner une polyurie et diluer la myoglobine dans les tubules.

De tels volumes de remplissage vasculaire peuvent avoir des conséquences respiratoires délétères. Les syndromes de détresse respiratoire aiguë (SDRA) observés au décours des rhabdomyolyses sont toutefois plurifactoriels : traumatisme, état inflammatoire majeur, embolie graisseuse. Un remplissage vasculaire excessif participe sans aucun doute à l'aggravation de ces lésions pulmonaires [59]. Et il ne faut pas oublier que le pronostic d'un SDRA est plus grave que celui d'une IRA liée à une rhabdomyolyse, même anurique, susceptible de récupérer après 3 semaines de dialyse. Une attention particulière doit être donnée à la fonction pulmonaire en prenant en compte la balance bénéfice/risque. Devant un pH urinaire alcalin ($\text{pH} > 6$) et l'absence de myoglobinurie à la bandelette, le remplissage vasculaire pourra être freiné.

La place des solutés hypertoniques ou des colloïdes pour le remplissage vasculaire de ces patients n'est pas aujourd'hui clairement définie ou établie [60, 61].

Prise en charge de la myoglobinurie

La surveillance des urines par une bandelette à l'orthotoluidine permet de détecter précocement la lyse musculaire. Il faut cependant noter que la bandelette détecte les pigments ferriques, mais ne permet pas de distinguer la myoglobine de l'hémoglobine urinaire. L'alcalinisation sanguine, décrite depuis plusieurs années pour la rhabdomyolyse [6, 62], a pour but d'alcaliniser les urines puisque le pH urinaire est le déterminant principal de la solubilité de la myoglobine [11]. Cependant, le pH urinaire dépend autant de la volémie que du pH plasmatique. Soixante-treize pour cent de la myoglobine urinaire précipitent si le pH urinaire est inférieur à 5. Par contre, seulement 4 % de la myoglobine précipite à pH 6,5 [37]. L'alcalinisation des urines et l'obtention d'une diurèse importante (effet de lavage et de dilution tubulaire de la myoglobine) sont donc primordiales jusqu'à la disparition de la myoglobinurie, soit habituellement environ 72 heures. Si un objectif de diurèse de 2 à 3 mL/kg/h semble consensuel, il n'y a pas de valeur idéale du pH urinaire, ces valeurs variant selon les auteurs de 6 à 7,5 sans qu'aucun objectif de pH n'ait démontré sa supériorité [6, 31, 49]. Si on se réfère aux phénomènes d'acidurie engendrés par l'hyperaldostéronisme secondaire à l'hypovolémie, l'expansion volémique pourrait suffire à atteindre les objectifs de diurèse et à alcaliniser les urines [49, 63]. Un remplissage vasculaire

« optimal » pourrait alors être guidé par l'évolution du pH urinaire et de la diurèse. Un objectif thérapeutique raisonnable pourrait être l'obtention d'un pH urinaire supérieur ou égal à 6,5 à la bandelette urinaire.

En complément du remplissage vasculaire, certains auteurs recommandent la perfusion de bicarbonates afin d'alcaliniser les urines [6, 17]. La perfusion de bicarbonates va entraîner une augmentation du pH sanguin suivie, en l'absence d'hypovolémie, d'une augmentation du pH urinaire. L'alcalose ainsi créée peut toutefois favoriser la précipitation du calcium dans les tissus mous et aggraver l'hypocalcémie existante. L'administration d'acétazolamide (Diamox®) – lorsque le pH sanguin est supérieur à 7,5 – permettrait, en abaissant celui-ci, de limiter ces dépôts phosphocalciques [49]. Les études n'ont pas montré de bénéfice à l'administration de bicarbonates de sodium comparé aux cristalloïdes dans l'alcalinisation des urines ou du taux d'insuffisance rénale aiguë ou de dialyse [54, 58]. Par ailleurs, il est clair que l'administration massive de sérum salé isotonique peut contribuer à l'acidose métabolique avec hyperchlorémie et certaines équipes ont montré que maintenir un pH urinaire > 6,5 uniquement avec un remplissage vasculaire par du sérum salé isotonique était difficile [64, 65]. Ainsi, malgré une littérature controversée, l'administration combinée de bicarbonates de sodium et de sérum salé isotonique pourrait être utilisée chez les patients présentant une rhabdomyolyse en acidose métabolique, après la restauration initiale de la volémie et chez qui un pH urinaire > 6,5 n'est pas atteint [3]. Il sera alors nécessaire de monitorer le pH urinaire, les bicarbonates plasmatiques, la calcémie et la kaliémie. En l'absence d'augmentation du pH urinaire 4 à 6 heures après la perfusion de bicarbonates et si des symptômes d'hypocalcémie apparaissent, l'alcalinisation devra être arrêtée. Une étude récente a montré qu'en remplissage vasculaire par du Ringer Lactate permettait d'obtenir plus facilement une alcalinisation des urines, sans recours aux bicarbonates contrairement au sérum salé isotonique, sans induire d'acidose métabolique ni d'hyperkaliémie [65].

Diurèse forcée

Après s'être assuré d'une volémie suffisante et d'une surveillance clinique et paraclinique étroite, la clairance rénale de la myoglobine pourrait être améliorée grâce à une diurèse forcée, mais son utilisation reste controversée [35]. Elle peut être obtenue par l'utilisation des diurétiques classiques ou par diurèse osmotique (mannitol).

Au niveau rénal, le mannitol pourrait avoir plusieurs effets bénéfiques : une vasodilatation, une augmentation de la pression tubulaire et une augmentation de la filtration glomérulaire [62]. Le mannitol possède également un pouvoir antioxydant. De plus, par son pouvoir osmotique, il permet de diminuer la pression au niveau des loges musculaires lésées, et en théorie de diminuer

l'œdème musculaire. L'utilisation du mannitol est toutefois controversée. Son utilisation ne semble pas produire des résultats supérieurs à l'expansion volémique seule [63], et son utilisation pourrait même être dangereuse pour le rein en cas d'hypovolémie induite par ses effets diurétiques puissants [66]. La diurèse induite par le mannitol, s'il est utilisé, devra donc être compensée. Les recommandations de 2012 dans la prise en charge des patients victimes d'un *crush syndrome* reconnaissent l'absence de preuve de son efficacité et suggèrent la réalisation de dose test : en l'absence d'augmentation de diurèse après 60 mL de mannitol 20%, il devra être interrompu. Si une réponse est observée, il pourra être poursuivi avec 1 à 2 g/kg/jour sous surveillance stricte [56].

L'emploi des diurétiques de l'anse pourrait être possible chez les sujets dont la diurèse est insuffisante malgré les thérapeutiques précédentes. Ici encore, l'administration de diurétiques impose de s'assurer de l'absence d'hypovolémie. Le furosémide entraîne une acidification des urines potentiellement délétère, une alcalinisation sanguine ainsi qu'une perte calcique urinaire pouvant aggraver l'hypocalcémie préexistante. Les diurétiques de l'anse entraînent également une vasodilatation rénale et une baisse de la consommation en oxygène des cellules rénales permettant une mise au repos théorique de la médullaire rénale [67]. Son utilisation doit donc être avec grande précaution et après correction d'une hypovolémie [3, 54]. Dans le cadre d'une diurèse forcée par diurétiques, l'utilisation de l'acétazolamide (inhibiteur de l'anhydrase carbonique) permettrait grâce à une élimination urinaire de bicarbonates de respecter les valeurs de pH urinaires recherchées. Elle paraît indiquée en cas d'alcalose métabolique afin, à la fois, de diminuer le pH sanguin et d'augmenter le pH urinaire.

Traitement des troubles métaboliques

Hyperkaliémie

L'hyperkaliémie est la deuxième cause de mortalité précoce après une rhabdomyolyse. Malgré une clairance de la créatinine conservée, le rein ne peut excréter la quantité de potassium libérée par la lyse musculaire. On peut noter le risque de l'utilisation de la succinylcholine chez ces patients présentant une fragilité musculaire acquise [68].

La prévention des accidents liés à l'hyperkaliémie commence par une surveillance cardioscopique, en effet les modifications de l'électrocardiogramme (ondes T amples et pointues, raccourcissement du QT puis disparition de l'onde P, allongement du PR, élargissement des QRS) sont des signes de gravité qui précèdent les troubles du rythme et de la conduction. Le contrôle de l'hyperkaliémie doit être précoce ; il se fait par les mesures habituelles à savoir l'alcalinisation du plasma : bicarbonates de sodium, diurèse forcée par des diurétiques de l'anse dont les modalités

ont été vues précédemment, perfusion d'insuline associée à du sérum glucosé à 30 %, ainsi que les résines échangeuses d'ions (polystyrène sulfonate de sodium per os ou en lavement). L'administration de chlorure ou de gluconate de calcium à 10 % pour la protection myocardique est à répéter jusqu'à la normalisation de l'électrocardiogramme : 10 ml à 10 % sur 2-3 minutes à renouveler du fait de la courte demi-vie (15-30 min). Cependant l'hyperphosphorémie associée diminue l'efficacité des sels de calcium. En cas d'hyperkaliémie réfractaire, l'épuration extrarénale en urgence est la seule alternative.

Dyscalcémie, hyperphosphorémie, hyperuricémie

L'hypocalcémie initiale doit être corrigée seulement si elle est symptomatique : allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, bloc auriculoventriculaire, fibrillation ventriculaire, convulsions, spasme laryngé, crampes musculaires ou paresthésies distales. En effet, l'apport de calcium favorise les dépôts phosphocalciques dans les tissus mous. Elle se corrigera seule une fois la rhabdomyolyse maîtrisée et notamment une fois la phosphorémie normalisée. L'hyperphosphorémie peut éventuellement être corrigée par des chélateurs du phosphore. Toutefois, sa normalisation ne semble pas indispensable. L'allopurinol pourrait être utilisé pour diminuer les taux sériques d'acide urique provenant d'une majoration du catabolisme protéique lors de la lyse musculaire. En effet l'acide urique participe à l'obstruction tubulaire, et à la physiopathologie de l'insuffisance rénale aiguë [31]. Cependant l'efficacité de ce traitement n'est pas clairement validée.

Traitement de l'insuffisance rénale aiguë

Une acidose réfractaire et une surcharge hydrosodée majeure ou une hyperkaliémie menaçante imposent un traitement par épuration extrarénale.

Les techniques classiques de dialyse rénale semblent avoir des capacités limitées d'épuration de la myoglobine [69]. L'hémodiafiltration continue paraît adaptée. Des quantités importantes de myoglobine peuvent être éliminées par l'hémofiltration veino-veineuse continue en cas d'insuffisance rénale aiguë anurique [70]. L'hémofiltration à haut débit en utilisant des membranes hyperperméables semble être très efficace pour épurer la myoglobine plasmatique [71]. La perte de protéines induite par cette technique (en particulier, perte d'albumine) est toutefois majeure et doit faire discuter de l'intérêt, même de cette méthode, chez ces patients ayant une fuite capillaire importante du fait des lésions musculaires. De plus, la demi-vie d'élimination de la myoglobine plasmatique n'est pas significativement différente chez des patients sans

insuffisance rénale (21 h) et chez des insuffisants rénaux sous hémodiafiltration continue (17 h) [72]. Il n'existe par ailleurs pas de démonstration de l'efficacité de l'utilisation précoce de cette technique en cas de myoglobinurie afin de prévenir l'évolution vers la défaillance rénale. De ce fait, l'épuration extrarénale (hémodialyse ou hémodiafiltration) ne peut actuellement être recommandée chez un patient à la fonction rénale normale pour la seule épuration de la myoglobine.

Traitement du syndrome des loges

L'amputation sur place d'un membre peut être indiquée quand la désincarcération se révèle impossible ou trop longue, mettant en jeu le pronostic vital. Elle doit aussi être envisagée quand la durée de la compression dépasse 9 heures, ou si l'état infectieux et métabolique est difficile à contrôler.

Parce que les compartiments contenant les muscles striés sont des systèmes clos, la seule façon de les décompresser est la réalisation d'une aponévrotomie chirurgicale. Celle-ci est discutée par certaines équipes de par son risque infectieux avec une augmentation de la mortalité des patients présentant une infection locale [6]. En effet, la peau, même contuse, offre une protection contre l'infection et l'aponévrotomie transforme une lésion fermée en lésion ouverte. La mesure de la pression intracompartimentale et l'utilisation du doppler pour évaluer l'hémodynamique locale sont des paramètres décisionnels objectifs. Une pression supérieure à 40 mmHg ou supérieure à la pression diastolique moins 30 mmHg pendant plus de huit heures semble faire l'unanimité des équipes pour l'intervention. La seule indication d'aponévrotomie précoce est réservée aux patients dont le syndrome des loges est dû à une ischémie d'amont (intérêt du Doppler).

Par la suite, le membre comprimé doit faire l'objet de pansements fréquents avec une surveillance étroite des signes d'infection. La fréquence des pansements pose le problème de l'antibioprophylaxie avec, si elle est pratiquée quotidiennement, le risque de sélection de germes résistants. L'antibiothérapie fait encore débat dans l'infection secondaire du tissu sous-cutané, elle doit être discutée quotidiennement sur la présence de signes généraux et les critères de gravité du sepsis.

Conclusion

La rhabdomyolyse entraîne la libération du contenu intracellulaire des cellules musculaires striées dans la circulation, mais est également un problème d'ischémie-reperfusion. Les

complications majeures à prendre en compte, dès le préhospitalier, sont l'hypovolémie et l'hyperkaliémie dont la rapidité de correction conditionne le pronostic. La prévention de l'insuffisance rénale aiguë est primordiale avec un remplissage vasculaire précoce et intense permettant souvent, à lui seul, de restaurer la volémie et d'alcaliniser les urines. Des études randomisées, contrôlées sont nécessaires afin d'affirmer ou infirmer les bénéfices potentiels des diurétiques avant de pouvoir recommander formellement leur utilisation dans ce contexte.

RÉFÉRENCES

- [1] Vanholder R, Sever MS, Ereke E, Lameire N. Rhabdomyolysis. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1553-1561.
- [2] Bywaters EG, Beall D. Crush injuries with impairment of renal function. *Br Med J* 1941; 1: 427-432.
- [3] Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Engl J Med* 2009; 361: 62-72.
- [4] Luck RP, Verbin S. Rhabdomyolysis: A review of clinical presentation, etiology, diagnosis, and management. *Pediatr Emerg Care* 2008; 24: 262-268.
- [5] Oda J, Tanaka H, Yoshioka T, Iwai A, Yamamura H, Ishikawa K, et al. Analysis of 372 patients with crush syndrome caused by the hanshin-awaji earthquake. *J Trauma* 1997; 42: 470-475; discussion 475-476.
- [6] Better OS, Stein JH. Early management of shock and prophylaxis of acute renal failure in traumatic rhabdomyolysis. *N Engl J Med* 1990; 322: 825-829.
- [7] Gabow PA, Kaehny WD, Kelleher SP. The spectrum of rhabdomyolysis. *Medicine (Baltimore)* 1982; 61: 141-152.
- [8] Knochel JP. Mechanisms of rhabdomyolysis. *Curr Opin Rheumatol* 1993; 5: 725-731.
- [9] Giannoglou GD, Chatzizisis YS, Misirli G. The syndrome of rhabdomyolysis: Pathophysiology and diagnosis. *Eur J Intern Med* 2007; 18: 90-100.
- [10] Warren JD, Blumberg PC, Thompson PD. Rhabdomyolysis: A review. *Muscle Nerve* 2002; 25: 332-347.
- [11] Zager RA. Rhabdomyolysis and myohemoglobinuric acute renal failure. *Kidney Int* 1996; 49: 314-326.
- [12] Odeh M. The role of reperfusion-induced injury in the pathogenesis of the crush syndrome. *N Engl J Med* 1991; 324: 1417-1422.

- [13] Huerta-Alardin AL, Varon J, Marik PE. Bench-to-bedside review: Rhabdomyolysis -- an overview for clinicians. *Crit Care* 2005; 9: 158-169.
- [14] Slater MS, Mullins RJ. Rhabdomyolysis and myoglobinuric renal failure in trauma and surgical patients: A review. *J Am Coll Surg* 1998; 186: 693-716.
- [15] Korthuis RJ, Granger DN, Townsley MI, Taylor AE. The role of oxygen-derived free radicals in ischemia-induced increases in canine skeletal muscle vascular permeability. *Circ Res* 1985; 57: 599-609.
- [16] Reid MB. Invited review: Redox modulation of skeletal muscle contraction: What we know and what we don't. *J Appl Physiol* 2001; 90: 724-731.
- [17] Chatzizisis YS, Misirli G, Hatzitolios AI, Giannoglou GD. The syndrome of rhabdomyolysis: Complications and treatment. *Eur J Intern Med* 2008; 19: 568-574.
- [18] Kadambi A, Skalak TC. Role of leukocytes and tissue-derived oxidants in short-term skeletal muscle ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 278: H435-443.
- [19] Korthuis RJ, Grisham MB, Granger DN. Leukocyte depletion attenuates vascular injury in postischemic skeletal muscle. *Am J Physiol* 1988; 254: H823-827.
- [20] Knochel JP. Rhabdomyolysis and myoglobinuria. *Annu Rev Med* 1982; 33: 435-443.
- [21] Ward MM. Factors predictive of acute renal failure in rhabdomyolysis. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1553-1557.
- [22] Khan FY. Rhabdomyolysis: A review of the literature. *Neth J Med* 2009; 67: 272-283.
- [23] Better OS. The crush syndrome revisited (1940-1990). *Nephron* 1990; 55: 97-103.
- [24] Edwards S. Acute compartment syndrome. *Emerg Nurse* 2004; 12: 32-38.
- [25] Malinoski DJ, Slater MS, Mullins RJ. Crush injury and rhabdomyolysis. *Crit Care Clin* 2004; 20: 171-192.
- [26] Curry SC, Chang D, Connor D. Drug- and toxin-induced rhabdomyolysis. *Ann Emerg Med* 1989; 18: 1068-1084.
- [27] Allen DG. Skeletal muscle function: Role of ionic changes in fatigue, damage and disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2004; 31: 485-493.
- [28] Singh D, Chander V, Chopra K. Rhabdomyolysis. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2005; 27: 39-48.
- [29] Sauret JM, Marinides G, Wang GK. Rhabdomyolysis. *Am Fam Physician* 2002; 65: 907-912.
- [30] Lane R, Phillips M. Rhabdomyolysis. *Bmj* 2003; 327: 115-116.

- [31] Holt SG, Moore KP. Pathogenesis and treatment of renal dysfunction in rhabdomyolysis. *Intensive Care Med* 2001; 27: 803-811.
- [32] Melli G, Chaudhry V, Cornblath DR. Rhabdomyolysis: An evaluation of 475 hospitalized patients. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84: 377-385.
- [33] de Meijer AR, Fikkers BG, de Keijzer MH, van Engelen BG, Drenth JP. Serum creatine kinase as predictor of clinical course in rhabdomyolysis: A 5-year intensive care survey. *Intensive Care Med* 2003; 29: 1121-1125.
- [34] Woodrow G, Brownjohn AM, Turney JH. The clinical and biochemical features of acute renal failure due to rhabdomyolysis. *Ren Fail* 1995; 17: 467-474.
- [35] Lappalainen H, Tiula E, Uotila L, Manttari M. Elimination kinetics of myoglobin and creatine kinase in rhabdomyolysis: Implications for follow-up. *Crit Care Med* 2002; 30: 2212-2215.
- [36] Sulowicz W, Walatek B, Sydor A, Ochmanski W, Milkowski A, Szymczakiewicz-Multanowska A, et al. Acute renal failure in patients with rhabdomyolysis. *Med Sci Monit* 2002; 8: CR24-27.
- [37] Gonzalez D. Crush syndrome. *Crit Care Med* 2005; 33: S34-41.
- [38] Lameire N, Vanholder R. New perspectives for prevention/treatment of acute renal failure. *Curr Opin Anaesthesiol* 2000; 13: 105-112.
- [39] Lameire NH, De Vriese AS, Vanholder R. Prevention and nondialytic treatment of acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 2003; 9: 481-490.
- [40] Sheridan AM, Bonventre JV. Cell biology and molecular mechanisms of injury in ischemic acute renal failure. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2000; 9: 427-434.
- [41] Devarajan P. Cellular and molecular derangements in acute tubular necrosis. *Curr Opin Pediatr* 2005; 17: 193-199.
- [42] Neto LM, Nascimento OR, Tabak M, Caracelli I. The mechanism of reaction of nitrosyl with met- and oxymyoglobin: An esr study. *Biochim Biophys Acta* 1988; 956: 189-196.
- [43] Akimau P, Yoshiya K, Hosotsubo H, Takakuwa T, Tanaka H, Sugimoto H. New experimental model of crush injury of the hindlimbs in rats. *J Trauma* 2005; 58: 51-58.
- [44] Zager RA. Studies of mechanisms and protective maneuvers in myoglobinuric acute renal injury. *Lab Invest* 1989; 60: 619-629.
- [45] Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV. Acute renal failure. *N Engl J Med* 1996; 334: 1448-1460.

- [46] Zager RA, Foerder CA. Effects of inorganic iron and myoglobin on in vitro proximal tubular lipid peroxidation and cytotoxicity. *J Clin Invest* 1992; 89: 989-995.
- [47] Reeder BJ, Wilson MT. Hemoglobin and myoglobin associated oxidative stress: From molecular mechanisms to disease states. *Curr Med Chem* 2005; 12: 2741-2751.
- [48] Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: The second international consensus conference of the acute dialysis quality initiative (adqi) group. *Crit Care* 2004; 8: R204-212.
- [49] Criddle LM. Rhabdomyolysis. Pathophysiology, recognition, and management. *Crit Care Nurse* 2003; 23: 14-22, 24-16, 28 passim; quiz 31-12.
- [50] Akmal M, Massry SG. Reversible hepatic dysfunction associated with rhabdomyolysis. *Am J Nephrol* 1990; 10: 49-52.
- [51] Esson ML, Schrier RW. Diagnosis and treatment of acute tubular necrosis. *Ann Intern Med* 2002; 137: 744-752.
- [52] Gill N, Nally JV, Jr., Fatica RA. Renal failure secondary to acute tubular necrosis: Epidemiology, diagnosis, and management. *Chest* 2005; 128: 2847-2863.
- [53] Oda Y, Shindoh M, Yukioka H, Nishi S, Fujimori M, Asada A. Crush syndrome sustained in the 1995 kobe, japan, earthquake; treatment and outcome. *Ann Emerg Med* 1997; 30: 507-512.
- [54] Brochard L, Abroug F, Brenner M, Broccard AF, Danner RL, Ferrer M, et al. An official ats/ers/esicm/sccm/srlf statement: Prevention and management of acute renal failure in the icu patient: An international consensus conference in intensive care medicine. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 1128-1155.
- [55] Brezis M, Rosen S. Hypoxia of the renal medulla--its implications for disease. *N Engl J Med* 1995; 332: 647-655.
- [56] Sever MS, Vanholder R. Management of crush victims in mass disasters: Highlights from recently published recommendations. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 328-335.
- [57] Gunal AI, Celiker H, Dogukan A, Ozalp G, Kirciman E, Simsekli H, et al. Early and vigorous fluid resuscitation prevents acute renal failure in the crush victims of catastrophic earthquakes. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1862-1867.
- [58] Brown CV, Rhee P, Chan L, Evans K, Demetriades D, Velmahos GC. Preventing renal failure in patients with rhabdomyolysis: Do bicarbonate and mannitol make a difference? *J Trauma* 2004; 56: 1191-1196.

- [59] Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, deBoisblanc B, Connors AF, Jr., Hite RD, Harabin AL. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006; 354: 2564-2575.
- [60] Bunn F, Roberts I, Tasker R, Akpa E. Hypertonic versus near isotonic crystalloid for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD002045.
- [61] Roberts I, Alderson P, Bunn F, Chinnock P, Ker K, Schierhout G. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD000567.
- [62] Eneas JF, Schoenfeld PY, Humphreys MH. The effect of infusion of mannitol-sodium bicarbonate on the clinical course of myoglobinuria. *Arch Intern Med* 1979; 139: 801-805.
- [63] Homsí E, Barreiro MF, Orlando JM, Higa EM. Prophylaxis of acute renal failure in patients with rhabdomyolysis. *Ren Fail* 1997; 19: 283-288.
- [64] Ron D, Taitelman U, Michaelson M, Bar-Joseph G, Bursztein S, Better OS. Prevention of acute renal failure in traumatic rhabdomyolysis. *Arch Intern Med* 1984; 144: 277-280.
- [65] Cho YS, Lim H, Kim SH. Comparison of lactated ringer's solution and 0.9% saline in the treatment of rhabdomyolysis induced by doxylamine intoxication. *Emerg Med J* 2007; 24: 276-280.
- [66] Visweswaran P, Massin EK, Dubose TD, Jr. Mannitol-induced acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1028-1033.
- [67] Kellum JA. The use of diuretics and dopamine in acute renal failure: A systematic review of the evidence. *Crit Care* 1997; 1: 53-59.
- [68] Martyn JA, Richtsfeld M. Succinylcholine-induced hyperkalemia in acquired pathologic states: Etiologic factors and molecular mechanisms. *Anesthesiology* 2006; 104: 158-169.
- [69] Ronco C. Extracorporeal therapies in acute rhabdomyolysis and myoglobin clearance. *Crit Care* 2005; 9: 141-142.
- [70] Amyot SL, Leblanc M, Thibeault Y, Geadah D, Cardinal J. Myoglobin clearance and removal during continuous venovenous hemofiltration. *Intensive Care Med* 1999; 25: 1169-1172.
- [71] Naka T, Jones D, Baldwin I, Fealy N, Bates S, Goehl H, Morgera S, Neumayer HH, Bellomo R. Myoglobin clearance by super high-flux hemofiltration in a case of severe rhabdomyolysis: A case report. *Crit Care* 2005; 9: R90-95.

[72] Mikkelsen TS, Toft P. Prognostic value, kinetics and effect of cvvhdf on serum of the myoglobin and creatine kinase in critically ill patients with rhabdomyolysis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49: 859-864.