

Rhabdomyolyses

CUEN – Février 2013

Pr MN Peraldi

Hôpital Saint-Louis. Paris

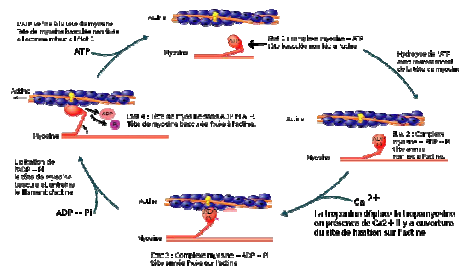


Plan

- Causes
- Epidémiologie
- Physiopathologie de l' atteinte rénale
- Tableau clinique
- Traitement
- Pronostic

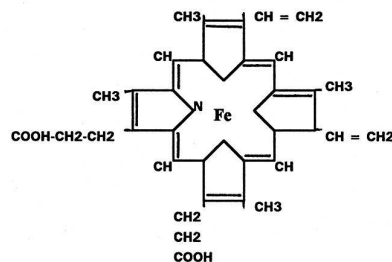
Un peu de physiologie musculaire..

Cycle des interactions entre actine et myosine au cours d'une contraction musculaire.



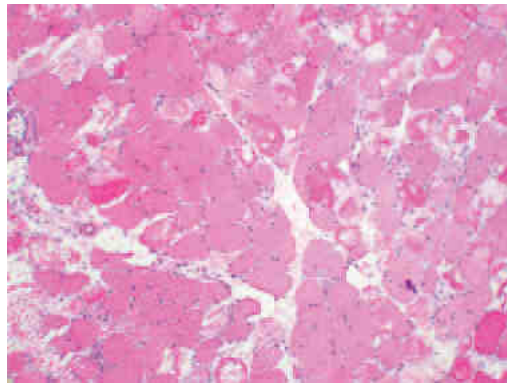
- Grandes cellules
- Riches en phosphates
- Riches en potassium
- Très sensibles aux concentrations intracellulaires de calcium

La myoglobine



- Chaîne unique de 153 acides aminés
- Noyau porphyrique avec ion Fer
- Principale protéine de transport et de stockage de l'O₂ dans le muscle
- Impliquée dans la dégradation du NO

Myocytes nécrosés (rose foncé)



Définition

- Nécrose des myocytes :
 - par lésion directe (trauma)
 - ou par déplétion en ATP (génétique, hypoxique..)
- Libération dans la circulation du contenu cytoplasmique musculaire:
 - Enzymes : CPK, LDH, aldolases, TGO, TGP
 - Protéines de structure : myoglobine
 - Ions : potassium, phosphate
- Insuffisance rénale aiguë induite par la myoglobine dans les formes sévères

Description initiale

- Bywaters et Beall
- 1940 (blitz londonien)
- IRA identique à celle observée après “certaines transfusions”
- Rôle pathogène de la myoglobine



Exemple.....



Causes

Mécanismes	Causes
Traumatismes	Crush syndrome
Efforts physiques intenses	Sport, convulsions
Hypoxie musculaire	Ischémie de jambe, compressions
Défauts génétiques	- Glycogénoses - Désordres du métabolisme des lipides - Maladies mitochondriales
Infections	- Virus: Influenza, coxsackies.. - Bactéries: myosites à pyogènes
Dérégulation thermique	- Hyperthermie maligne - Hypothermie sévère
Troubles métaboliques et ioniques	- Acidocétose diabétique - Hypokaliémie, hypocalcémie, hypophosphatémie
Mécanisme toxique	- Fibrates, statines - Alcool, héroïne, cocaïne

Epidémiologie

- 10% des nécroses tubulaires aiguës
(Holt SG. Intensive Care Med. 2001)
- Incidence de l'IRA chez 475 patients hospitalisés avec rhabdomyolyse : 46%
(Melli G. Medicine. 2005)
- Facteurs de risque de l'IRA :
 - hypovolémie
 - alcool et drogues illicites
 - association de plusieurs causes +++

Physiopathologie de l'IRA

- Quel est le comportement rénal de la myoglobine ?
 - PM = 17,8 kDa, hème (contient Fe^{2+})
 - Filtration glomérulaire
 - Endocytose par les cellules épithéliales tubulaires avec un "seuil" de 1,5 mg/dl (myoglobinurie inconstante)
 - Urines foncées quand la myoglobinémie est supérieure à 100 mg/dl (inconstant)

Physiopathologie de l'IRA

Quels sont les 3 mécanismes impliqués ?

- La vasoconstriction intra-rénale
- La toxicité directe de la myoglobine (tube proximal)
- L'obstruction tubulaire (tubes distaux)

La vasoconstriction intra-rénale

Secondaire à :

1. L' hypovolémie (séquestration vasculaire et facteurs surajoutés), qui active le système rénine-angiotensine, l' ADH et le système sympathique;
2. La libération de médiateurs tels que l' endothéline-1 ou le thromboxane, vasoconstricteurs et sources de la génération de dérivés actifs de l' oxygène appelés ROS (*Holt S. Lancet 1999*);
3. Le déficit local en NO (*Zager RA. Am J Physiol 1989 et Bonventre JV. J Am Soc Nephrol. 2003*).

→ Nécrose tubulaire aiguë ischémique

La toxicité directe de la myoglobine

- Toxicité accrue quand les urines sont acides +++++
- Oxydation de Fe^{2+} libéré $\rightarrow (Fe^{3+}) + (OH^-)$

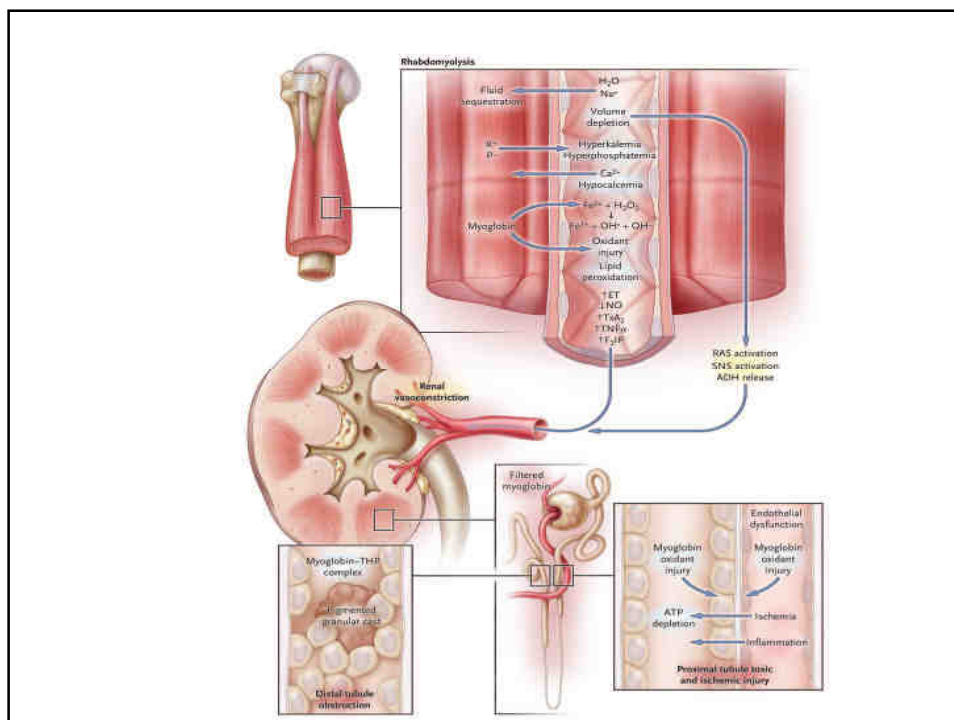
Il y a alors :

1. Fuite de ROS dans la microcirculation (dysfonction endothéliale, lésions tubulaires, inflammation locale)
(*Bonventre JV. J Am Soc Nephrol. 2003*)
2. Modification d' activité de la myoglobine "libérée" qui devient "peroxydase-like" \rightarrow peroxydation lipidique
(*Reeder BJ. Curr Med Chem. 2005*)

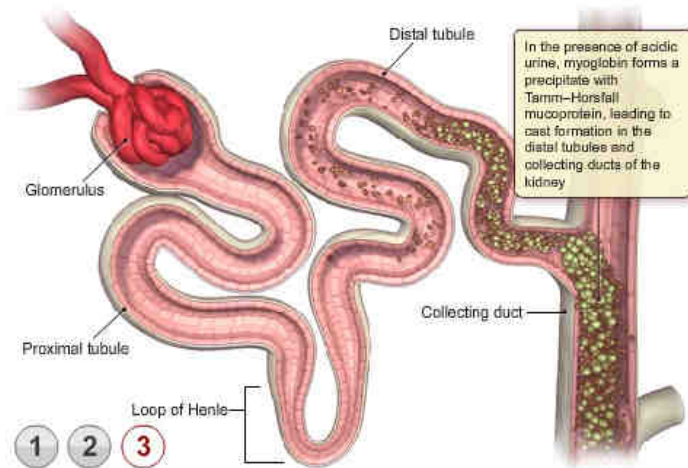
- Prévention des lésions du tube proximal avec la desféroxamine (*Zager RA. J Clin Invest. 1992*).

L' obstruction tubulaire distale

- Du fait de l' hypovolémie et de la vasoconstriction, la myoglobine se concentre le long du tubule
- Interaction avec la protéine de Tamm-Horsfall
- Obstruction tubulaire
- Obstruction favorisée par l' urine acide ++++



Vous avez retenu 3 mots....



Présentation clinique

- Insuffisance rénale aiguë brutale
- Avec excrétion fractionnelle de sodium souvent **< 1%**
(Corwin HL. Arch Inter Med. 1984)
- Avec oligurie ou anurie
- Avec urines foncées,
- Avec CPK élevées,
- Dans un contexte évocateur,
- En sachant que les myopathies chroniques et les dystrophies musculaires peuvent avoir des épisodes d'IRA peu sévères avec CPK < 5000 U/L.

(Bosch X. N Engl J Med. 2009)

Anomalies biologiques

- Hyperkaliémie souvent sévère
- Hyperphosphatémie
- Hypermagnésémie
- Hypocalcémie (entrée massive de calcium dans les muscles, et parfois hypercalcémie lors de la guérison)
- Acidose métabolique
- Hyperuricémie (facteur aggravant l'obstruction)
- EFNa+ < 1%

Tests biologiques

Test	Intérêt
Bandelette urinaire	Sensibilité > 80% si la bandelette distingue hémoglobine et myoglobine
CPK	- Pas de corrélation CPK/créatininémie (1) - Mais CPK > 15 000 U/L dans les IRA (2)
Myoglobininémie	Inutile car: - Pic sérique antérieur à l'augmentation des CPK - Dégradation hépatique
Autres enzymes musculaires	Inutile

(1) Melli G. *Medicine*. 2005.

(2) De Meijer AR. *Intensive Care Med*. 2003.

Traitement

- La correction de l' hypovolémie
- Le traitement des troubles hydro-électrolytiques
- L' épuration extra-rénale
- Les anti-oxydants

La correction de l' hypovolémie



- Pas d' études randomisées
- Mais des expériences acquises lors des catastrophes naturelles:
"5 à 10 litres de perfusion préviennent l' IRA".
(Guna Al. J Am Soc Nephrol. 2004)

La correction de l'hypovolémie

	Shimatzu T J Trauma. 1997.	Gunal AI J Am Soc Nephrol. 2004.
Etude	rétrospective	rétrospective
Patients	Crush syndrome	Crush syndrome
Effectif	14	16
Comparaison	Précoce vs tardif (NaCl 0,9% > 10L sur 48h)	Précoce vs tardif (NaCl 0,9% et Bicarbonate)
Evolution	Pas d'IRA dans le groupe "précoce"	Pas d'IRA dans le groupe "précoce"

Corriger l'hypovolémie, oui; mais avec quoi ?

Avantage du bicarbonate de sodium :

- Limiterait la vasoconstriction, observée uniquement en milieu acide chez l'animal (*Heymann SN. Exp Nephrol. 1997*)
- Inhibe la cascade d'oxydation induite par la myoglobine (*Moore KP. J Biol Chem. 1998*), et donc la toxicité proximale
- Inhibe la précipitation du complexe myoglobine-protéine de Tamm-Horsfall, et donc l'obstruction distale
- Aide à la correction de l'hyperkaliémie

Inconvénient : 1 seul. Lequel ?

Absence d' études randomisées !

	Homs E Ren Fail 1997.	Brown CV J Trauma 2004.
Etude	Rétrospective	Rétrospective
Patients	IRA en réanimation	Rhabdomyolyse traumatique
Effectif	24	2083
Comparaison	NaCl vs NaCl + Bicarbonate + Mannitol	NaCl vs Bicarbonate + Mannitol
Résultats	Pas de différences	Pas de différences

Pourquoi du mannitol ?

- Augmente le flux urinaire et limite l' obstruction
- Mobilise les liquides séquestrés dans les muscles
- A un rôle "scavenger" des radicaux libres

Correction des troubles électrolytiques

- Traitement de l' hyperkaliémie
- Pas de correction rapide d' une hypocalcémie modérée
- Prudence avec les chélateurs calciques du phosphore (augmentation des précipitations phospho-calciques dans les muscles lésés)

(Bagley WH. Intern Med. 2007)

Et l' épuration extra-rénale

- Quand ?
 - En préventif devant une augmentation importante des CPK ?
- Comment ?
 - L' hémodialyse conventionnelle épure peu la myoglobine
 - L' hémofiltration (membranes à hauts flux, grands volumes) semble plus efficace (Ronco C. Crit Care. 2005)
 - Pas d' effets des échanges plasmatiques

En conclusion...



Mécanismes « inflammatoires »

