

Rhabdomyolyses

CUEN – 2018

Pr MN Peraldi
Hôpital Saint-Louis. Paris



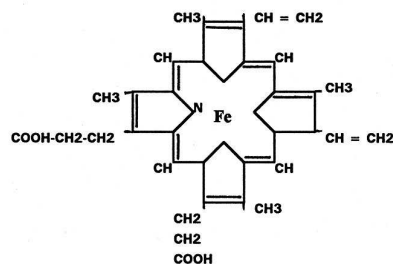
Plan

1. Définition et conséquences de la nécrose myocytaire
2. Causes
3. Epidémiologie de l'IRA
4. Physiopathologie de l'atteinte rénale
5. Tableau clinique
6. Traitement

1. Définition

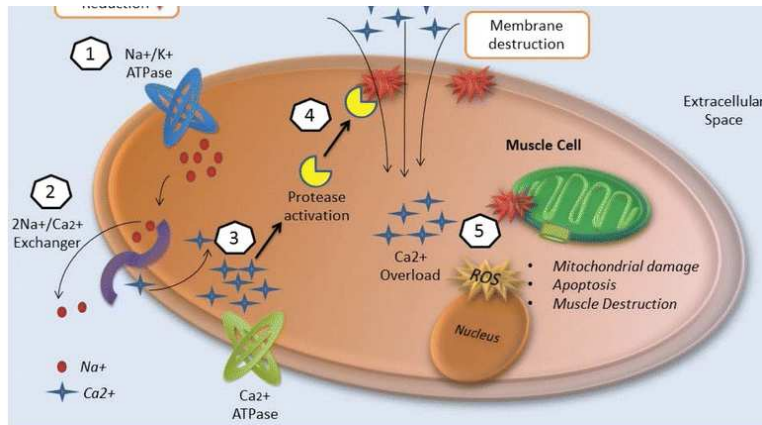
- Syndrome clinico-biologique secondaire à la lyse des fibres musculaires striées squelettiques
- Très grandes cellules, riches en phosphates et en potassium et très sensibles aux concentrations intracellulaires de calcium
- Contenu cellulaire libéré dans la circulation:
 - Enzymes: CPK, LDH, aldolases, TGO, TGP
 - Protéines de structure: myoglobine
 - Ions: potassium, phosphate

La myoglobine



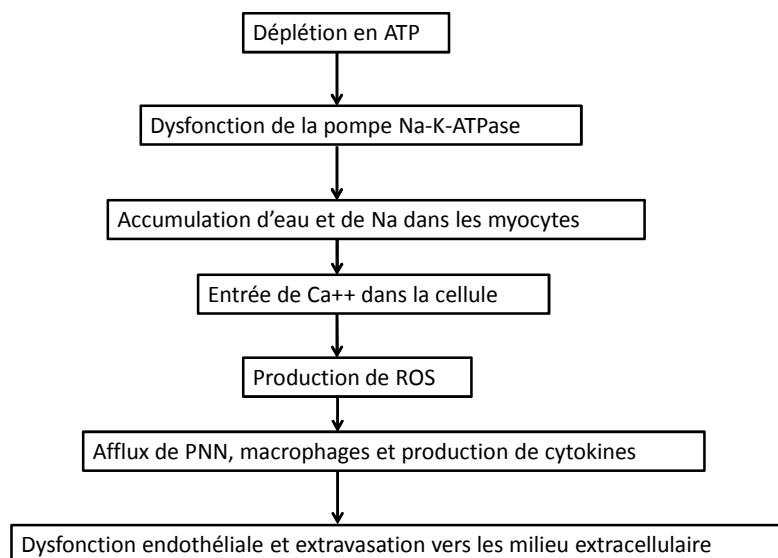
- Chaîne unique de 153 acides aminés
- Noyau porphyrrique avec ion Fer
- Principale protéine de transport et de stockage de l'O₂ dans le muscle
- Impliquée dans la dégradation du NO

Conséquences de la nécrose myocytaire

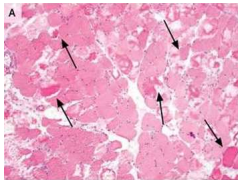


Injury mechanisms of rhabdomyolysis. (1) Energy (ATP) depletion inhibits Na⁺/K⁺ ATPase function, thus increasing intracellular sodium. (2) The 2Na⁺/Ca²⁺ exchanger increases intracellular calcium. (3) Ca²⁺ ATPase is not able to pump out intracellular calcium due to energy depletion. (4) Intracellular calcium activates proteases such as phospholipase 2 (PLA2), which destroy structural components of the cell membrane, allowing

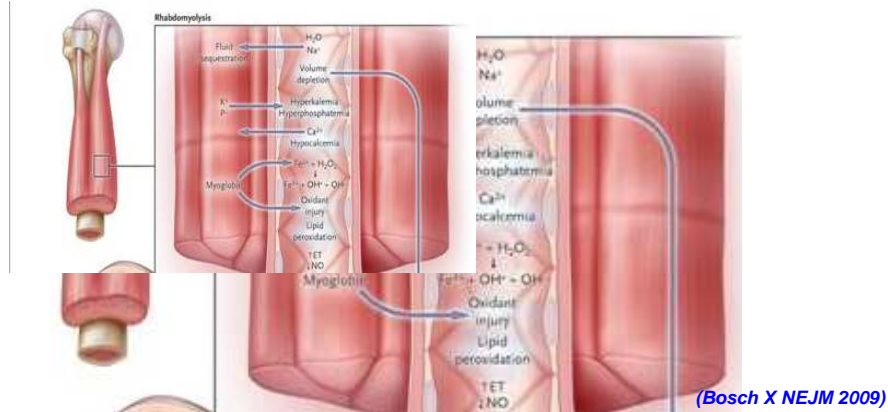
Conséquences de la nécrose myocytaire



Conséquences de la nécrose myocytaire



Myocytes "gonflés", rupture des membranes, Intracytoplasmiques, inflammation



Description initiale

- Bywaters et Beall
- 1940 (blitz londonien)
- IRA identique à celle observée après "certaines transfusions" avec « pigment brun dans les tubules »
- Rôle pathogène de la myoglobine



(Bywaters and Beall Br Med Journal 1941)

Exemple plus fréquent



Un professeur de Néphrologie qui se croit encore jeune.....

2. 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

(Bosch X NEJM 2009)

Causes: le crush syndrome

50 Tremblements de terre de plus de 1000 morts depuis 1960

650.000 morts et environ le double de blessés

1988 en Arménie : 323 blessés nécessitant une dialyse

1995 au Japon : 5000 morts 27000 blessés, 156 dialysés

1999 en Turquie (Marmara): 17 000 morts. 44.000 blessés.

Marmara

639 patients en insuffisance rénale.

462 dialysés – 5000 séances de dialyse.

21 amputations, 397 fasciotomies

Mortalité chez les dialysés **17,2 % vs 9,3 %**



Causes médicamenteuses

TABLE 2. Etiologic Factors Underlying Development of Rhabdomyolysis

Category	No. of Patients (n = 475)
Illicit drugs/alcohol	163
Medical drugs	54
Muscle diseases	49
Trauma	42
NMS	38
Idiopathic	34
Seizures	32
Immobility	21
Metabolic causes	9
HIV/AIDS	9
Other	7
ICU myopathy	4
Malignant hyperthermia	3
Exercise	3
Heat/dehydration	3
Multiple myeloma	2
Hypothermia	2

TABLE 3. Drugs Associated With Rhabdomyolysis

Drug	No. of Events
Antipsychotics	36
Statins	20
SSRIs*	15
Zidovudine	13
Colchicine	8
Lithium	7
Antihistamines	7
Valproic acid	3
Leuprolide	1
Amphetamines	1
Amiodarone [†]	1
Omeprazole	2

Abbreviations: SSRI = selective serotonin reuptake inhibitors.

*Includes 3 cases of overdose.

[†]With atorvastatin.

(Melli G Medicine 2005)

Causes toxiques

- De nouvelles causes toxiques:
 - Linezolide (Lechner AM. *Infection*. Jan 2017)
- Un rappel pour les statines:
 - Signes cliniques et biologiques de souffrance musculaire : 50-80 cas pour 10 000 patients traités 5 ans (Reith CR. *Lancet*. Nov 2016)

Causes toxiques



Figure 1. *Tricholoma equestre*.
The cap of this species measures 6 to 8 cm, and the stem is 7 to 10 cm long and 1.5 cm in diameter.

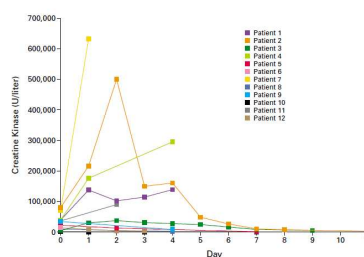


Figure 2. Serum Creatinine Kinase Levels in the 12 Patients during Hospitalization. Patients 1, 4, and 7 died.

(Berdy R NEJM 2001)

3. 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 +++

Toutes les rhabdomyolyses ne s'accompagnent pas d'IRA

- Etude incluant 126 patients (43%: héroïne +/- cocaïne)
- CPK > 5 000 UI/L
- 58% ont une IRA
- Facteurs de risque d'IRA:

Variable	Odds Ratio	95% CI	P value
CPK > 13 000 UI/L	4,9	1,4 – 16,8	< 0,01
Acidose métabolique	5,3	1,4 – 20,3	< 0,01
TP < 80%	4,3	1,3 – 14,5	< 0,01
Albuminémie < 33 g/L	5,1	1,4 – 17,7	< 0,01

Rodriguez E et al. PLOS ONE- Décembre 2013

4. 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)

4. 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)

1er mécanisme: 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 myoglobine elle-même qui augmente la vasoconstriction de l'arériole afférente induite par l'AII (Liu ZZ. Am J Physiol Renal Physiol. Jan 2017)
3. 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);
4. Le déficit local en NO (Zager RA. Am J Physiol 1989 et Bonventre JV. J Am Soc Nephrol. 2003).

→ Nécrose tubulaire aiguë ischémique

2ème mécanisme: la toxicité directe de la myoglobine

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

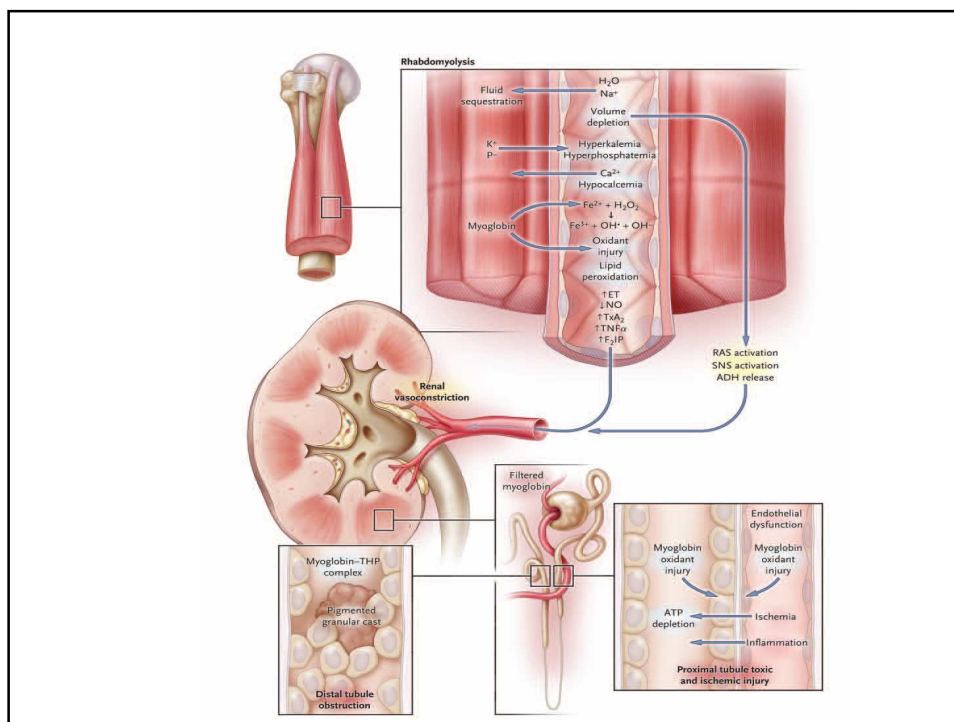
Il y a alors :

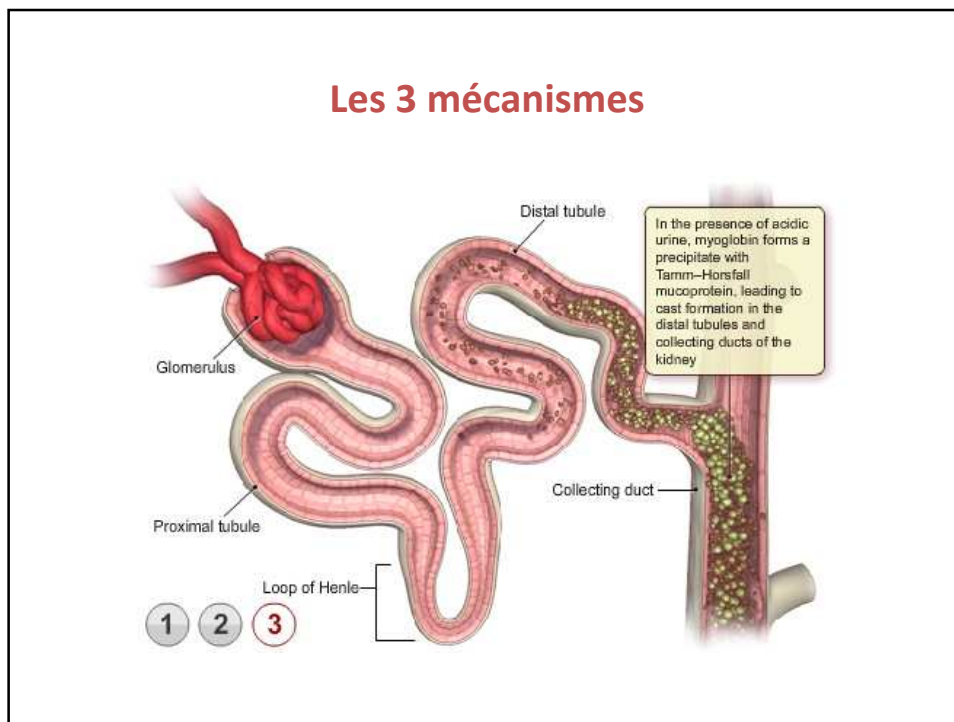
1. Fuite de ROS dans la microcirculation (dysfonction endothéliale, lésions tubulaires, inflammation locale)
(Bonventre JV. J Am Soc Nephrol. 2003)
2. Modification d' activité de la myoglobine "libérée" qui devient "peroxydase-like" \rightarrow peroxydation lipidique
(Reeder BJ. Curr Med Chem. 2005)

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

3ème mécanisme: 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 +++++





5. Présentation clinique

- Insuffisance rénale aiguë brutale
- Terrain
 - Homme dans 68 à 75% des cas âgé de 50 ans (Melli G. *Medicine* 2005 et Rodriguez E. *PLoS One* 2013)
- Excrétion fractionnelle de sodium souvent < 1%

(Corwin HL. Arch Inter Med. 1984)
- Myalgies et douleurs à la pression des muscles inconstantes
- Oligurie ou anurie
- Urines foncées dans 40 à 50% des cas
- CPK élevées
- 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 > 5 000 U/L dans les IRA (2)
Myoglobinémie	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.

Les CPK

- Iso-enzyme BB
- Taux sérique maximum au 1er jour dans 70% des cas
- Diminution de 39% par jour (*Gabow PA Med 1982*)
- Rhabdomyolyse si CPK > 5000 UI/L
- Au cours des IRA:
 - CPK > 20000 UI/L dans 23% des cas (*Gabow PA Med 1982*)
 - Valeur médiane de CPK= 12750 UI/L (*Rodriguez E Plos one 2013*)
 - Valeur moyenne de CPK= 168052 UI/L (*Melli G Medicine 2005*)

Les CPK: valeur pronostique dans l'IRA?

	Type de rhabdomyolyse	n	CK UI/L	IRA Créatinine	% IRA	Facteurs pronostiques
Boles et al. 1983 [1]	Non traumatiques	100	9687 +/- 32 708	221 mmol/l	33	Taux des enzymes musculaires
Ward et al. 1988 [2]	Traumatiques et Non traumatiques	157	128 < 16000 29 > 16000	221 mmol/l	16.5	CPK > 16 000 => 58% IRA Hyperkaliémie, hyperphosphorémie déshydratation, sepsis
Tiberghien et al. 1994 [3]	Traumatiques et Non traumatiques	192	5793 (500-206 000)	160 mmol/l	39	Infections ou traumatismes Hyperphosphorémie Age > 65 CIVD
Oda et al. 1997 [4]	traumatiques	190	66 464 +/- 5394	221 mmol/l	52	CPK<75 000 => 35% IRA CPK > 75000 => 95% IRA Nombres de lésions traumatiques
Vivino et al. 1998 [5]	traumatiques	67	58 < 10 000 9 > 10 000	182 Mg/l	31	Ventilation Mécanique Hémopéritoine CPK> 10 000
Brown et al. 2004 [6]	traumatiques	1771	4923 (521-258 900)	182 mg/l	10	CPK< 5000 => 19% IRA CPK>5000, age>55, ISS>16 => 41%IRA

Rhabdomyolyse et IRA

Facteurs de risque

2371 patients; AKI 47,7%

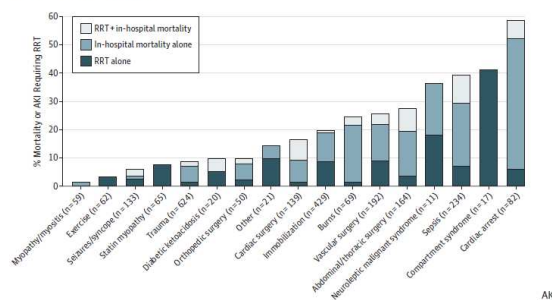
Dialyse : 8%
Décès: 14%

Facteurs de risque:

- Âge
- Sexe féminin
- Cause d
- CPK
- Créatinémie
- Phosphatémie

(McMahon GM JAMA 2013)

Figure 1. Rates of In-hospital Mortality or Acute Kidney Injury Requiring Renal Replacement Therapy, Stratified by Cause of Rhabdomyolysis



Mortalité en cas d'IRA:

- 3,4% (Melli G. Medicine, 2005)
- 59 % (Meijer A. Int Care Med, 2003)
- 19,2% (Rodrigues E. PLoS One, 2013)
- 22,5% (McMahon GM. JAMA, 2013)

A distance retour à la fonction rénale antérieure chez tous les patients en vie après l'IRA

(Woodrow G Renal Failure 1995)

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 <i>J Trauma.</i> 1997.	Gunal Al <i>J Am Soc Nephrol.</i> 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"

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

Méta-analyse récente

(Chavez et al. Critical Care. 2016; 20: 135)

Etude	n	Volume	Type	% d'IRA
Cho et al. Emerg J Med. 2007	28	400 ml/h	Ringer ou NaCl	0%
Talaie et al. Toxicol Med Methods. 2008	156	3,5 L/j	Bicarbonate	28,6%
Zepeda-Orozco et al. Pediatr Nephrol. 2008	28	20 mL/kg J1	Bicarbonate	39%
Sanadgol et al. * Disaster Med. 2009	31	?	NaCl et bicarbonate	25%
Iraj et al. * Am J Emerg Med. 2011	638	> 6L/j	-	21%

* Tremblement de terre en Iran

Corriger l' hypovolémie, oui; mais avec quoi ?

Avantages 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 ?

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

Traitement

Box 2 | Aims of early vigorous fluid resuscitation in rhabdomyolysis

- Rapid alleviation of shock by repletion of hypovolemia and correction of electrolyte and acid-base balance (hyperkalemia and acidosis)
- Alkalinization of urine to protect the kidneys against the nephrotoxic effects of myoglobinuria and hyperuricosuria
- Protection of muscle integrity and decompression of muscle compartments by mobilizing intramuscular edema
- Reversion of inappropriate arteriolar vasodilation by restoration of contractility to arterioles in injured muscles, mainly achieved by correction of acidosis and hyperkalemia and, in the future, by neutralizing the vasodilatory effects of excessive nitric oxide activity in damaged muscle

Objectif PhU > 6 !!!!!

(Better OR Nat Review Nephrol 2011)

En pratique en cas de tremblement de terre.....

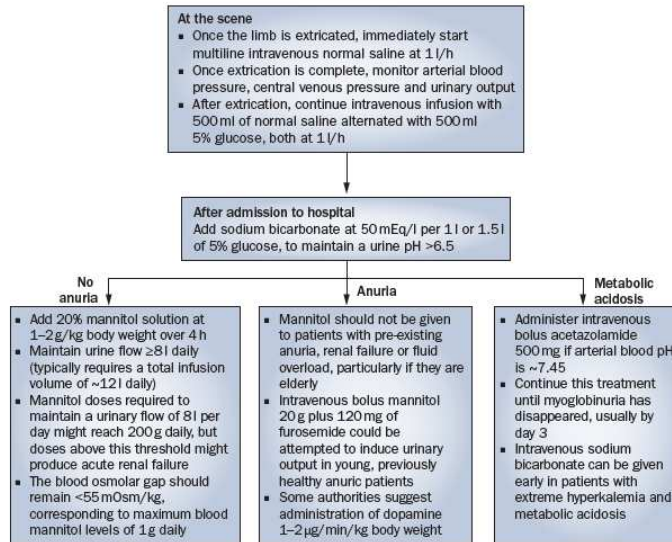


Figure 1 | Suggested protocol for early vigorous fluid resuscitation in patients with rhabdomyolysis. This protocol is suitable for use in patients with prolonged coma and those with muscle crush injuries, in whom it should be initiated at the scene of the injury.^{6,14} The entire (Better OR Nat Review Nephrol 2011)