

RÉPUBLIQUE ANGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE.  
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR  
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ  
SAAD DAHLEB BLIDA  
FACULTÉ DE MÉDECINE



DÉPARTEMENT DE PHARMACIE.  
FACULTÉ DE MÉDECINE.  
UNIVERSITÉ SAAD DAHLAB - BLIDA 1-

**Les marqueurs biologiques  
de la rhabdomyolyse**

Mémoire de fin d'études  
Présentée en vue de l'obtention du diplôme  
de docteur en pharmacie  
Session : Juillet 2021

**Présentée par:**

- REKAB Fethia
- BELALMI Fatima Zohra
- CHERIFI Nour El Houda

**Promotrice:**

- Dr. GHELLAI. Faiza, Maître assistante en anesthésie et réanimation CHU Blida.

**Devant les jury:**

- Présidente: Dr. BENNOUAR Salam. Maître assistante en biochimie CHU Blida
- Examinatrice: Dr. TEMACINI Amina. Maître assistante en anesthésie et réanimation CHU Beni Messous
- Examinatrice: Dr. HADJADJ Hayette. Maître assistante en anesthésie et réanimation CHU Bab el Oued

## Remerciements:

Nous exprimons tout d'abord nos profonds louanges à dieu tout puissant, qui nous a guidé sur le droit chemin et nous a donné le courage et la volonté d'achever ce travail.

Nous tenons à exprimer nos chaleureux remerciements à notre promotrice **Docteur GHELLAI Faiza ( Maître assistante en anesthésie et réanimation )**, pour sa disponibilité, ses conseils et critiques constructives, son encadrement de qualité, sa motivation professionnelle, ses corrections sa patience durant cette année. Son sens élevé du devoir le fait l'estime et le respect, nous vous remercions infiniment.

Toute notre gratitude aux membres du jury:

- Présidente: Dr. BENNOUAR Salam. Maître assistante en biochimie CHU Blida
- Examinatrice: Dr. TEMACINI Amina. Maître assistante en anesthésie et réanimation CHU Beni Messous

Examinatrice: Dr. HADJADJ Hayette. Maître assistante en anesthésie et réanimation CHU Bab el oued

qui ont bien voulu examiner et évaluer ce travail.

Respect, mille mercis vous êtes vraiment héros dans la lutte contre le covid-19 ( coronavirus ) depuis le début.

Qu'Allah vous accorde le succès et que cette maladie ne se prolongera pas trop longtemps Inchallah.

Nous adressons pareillement nos remerciements à tous les enseignants du département de pharmacie qui ont contribué à notre formation pendant ces longues années.

Enfin, nous remercions vivement nos parents et nos proches pour tous les efforts qu'ils ont déployés pour nous soutenir moralement et financièrement.

## Dédicaces:

Louanges à Allah ( mon dieu ) qui m 'a guidé sur le droit chemin tout le long du travail, de m 'avoir donné la capacité de réfléchir et d 'écrire, la force d 'y croire la patience d 'aller jusqu 'au bout du rêve et le bonheur de lever mes mains vers le ciel et de dire **YA KAYOUM** car sans sa miséricorde; ce travail n 'aura pas aboutit.

Je dédie ce modeste travail:

À mes parents, **Kaltouma et Belkacem** qui m 'ont donné la vie, mon chemin vers le paradis et la cause de mon existence dans cette vie, aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon bien. Je ferai toujours de mon mieux pour rester votre fierté et ne jamais vous décevoir inchaallah. Que dieu le tout puissant vous préserve, vous accorde santé et vous protège de tout mal.

À mes chères soeurs **Asma, Zahira, Ibtissem, Zineb et Marame Lydia** les mots ne suffisent guere pour exprimer l 'attachement, l 'amour et l 'affection que je porte pour vous et merci pour tout.....

À mon cher frère **Mohamed Soheib** et les maris de soeurs **Boujemaa, Amar, Aziz** et mes nièces **Salsabil, Marwa, Nihal, Ibtihal** et mon neveu **Abdelkader** mes sources de joies et de bonheur.

À tous les membres de la famille petits et grands, veuillez trouver dans ce modeste travail l 'expression de mon affection.

À mes mes amies **Manel, Ryma** , en particulier mes binômes **Houda et Fatima** , en témoignage de l 'amitié qui nous a uni et les souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble et pour leurs soutien moral. je vous souhaité une vie pleine de santé et de bonheur.

À tous ceux qui m 'aiment et à ceux que j 'aime.

À toute personne qui a contribué à la réalisation de ce travail.

**REKAB Fethia**

## Dédicaces:

Louange à dieu tout puissant, qui m 'a permis de voir ce jour tant attendu . je dédie cette thèse:

a mes chers parents, je suis fière d 'être votre fille. Que le bon dieu vous garde pour moi, a mon très cher père , le trésor le plus précieux au monde, sans toi je ne pourrais jamais être ici.

Pour la lumière de ma vie, mon super-héro qui sacrifierait tout pour mon bonheur. Grâce à toi papa j 'ai appris le sens du travail et de la responsabilité. Je voudrai te remercier pour ton amour, ta générosité, ta compréhension.

Ton soutien fut la motivation tout mon parcours. Ce modeste travail est le fruit de tous les sacrifices que tu as déployés pour mon éducation et ma formation, je t 'aime papa mon Number one.

Pour le soleil de ma vie, la clé de mon sourire ma mère adorée qui a été ma première et meilleure amie. je t 'aime tellement ma précieuse fleur, tes mots me guide et ta voix m 'apaise, une existence suffisamment, merci d 'être là maman. Pour mes frères et mes soeurs, je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes mon soutien, ma force, ma confiance sur qui je peux compter merci.....

À ma chère grande mère, la plus proche personne à mon coeur dans mon enfance. Tu as toujours été à mes coté, je t ' aime infiniment.

Pour toute ma petite et grande famille, aucune langage ne saurait exprimer mon respect et ma considération pour votre soutien et encouragement.

Je vous dédie ce travail en reconnaissance de l 'amour que vous m'offrez quotidiennement et votre bonté exceptionnelle. Que dieu le tout puissant vous garde et vous procure santé et bonheur.

pour my besties for life **Fethia, Houda** et **Ryma** rien me semble assez approprié pour décrire votre place dans mon coeur, en témoignage de l 'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

**BELALMI Fatima Zohra**

## Dédicaces:

Louanges à Allah ( mon dieu ) qui m 'a guidé sur le droit chemin tout le long du travail, de m 'avoir donné la capacité de réfléchir et d 'écrire, la force d 'y croire la patience d 'aller jusqu 'au bout du rêve et le bonheur de lever mes mains vers le ciel et de dire **YA KAYOUM**, car sans sa miséricorde; ce travail n 'aura pas aboutit.

Je dédie ce modeste travail:

à celle qui m 'a donné la vie, le symbole de tendresse, la lumière des nuits, mon chemin vers le paradis et la cause de mon existence dans cette vie qui s 'est sacrifiée pour mon bonheur et ma réussite, à ma mère **Zohra** rien au monde ne pourrait compenser les efforts et les sacrifices que vous avez consentis pour mon bien être et la poursuite de mes études dans de bonnes conditions, puisse Dieu vous procure santé, bonheur et longue vie.

À ma chère soeur **Nesrine** et mon cher frère **Mohamed Soheib** qui m'ont toujours soutenue et encouragée tout au long de mes études, que Dieu les protège et leurs offre la chance et le bonheur.

À ma grand mère **Aicha** et mes oncles et mes tantes que le Dieu leur donne une longue et joyeuse vie.

À mes cousins et cousines, à mes amies **Hafiza, Manel, Ryma et Zineb** merci pour leurs encouragements.

en particulier mes binômes **Fethia** et **Fatima** pour leurs soutien moral, leurs patience et leurs compréhensions tout au long de se projet .

À tous ceux qui m 'aiment et à ceux que j 'aime.

À toute personne qui a participé de près sinon de loin à mettre ce travail en oeuvre.

**CHERIFI Nour El Houda**

## TABLE DES MATIERES :

Remerciements

Dédicaces

Table des matières

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

Introduction: .....	1
Problématique :.....	2
Les hypothèses : .....	2

### Partie Théorique

<b>Partie théorique :</b> .....	2
---------------------------------	---

I Rappel sur le muscle strié squelettique : .....	2
---	---

I.1 Anatomie du muscle squelettique : .....	3
---	---

I.1.1 Composition chimique du muscle : .....	3
--	---

I.1.2 Ultrastrecture du muscle : .....	3
--	---

I.2 Le métabolisme musculaire : .....	6
---------------------------------------	---

II LA RHABDOMYOLYSE : .....	7
-----------------------------	---

II.1 Définition: .....	7
------------------------	---

II.2 Historique : .....	7
-------------------------	---

II.3 Epidémiologie:.....	8
--------------------------	---

II.4 Physiopathologie : .....	8
-------------------------------	---

II.5 Symptomatologies : .....	9
-------------------------------	---

II.6 Diagnostique: .....	9
--------------------------	---

II.7 Etiologie : .....	10
------------------------	----

II.8 Physiopathologie des Complications:.....	12
---	----

II.9 Traitement : .....	14
-------------------------	----

III Les marqueurs biologiques de la rhabdomyolyse : .....	17
---	----

III.1 CPK : .....	17
-------------------	----

III.2 Myoglobine : .....	22
--------------------------	----

III.3 Aldolase : .....	24
------------------------	----

III.4 Lactate déshydrogénase (LDH) :	26
III.5 Les transaminases :	31
III.5.1 Aspartate amino-transférase (ASAT) ou transaminase glutaminique oxaloacétique (TGO) :	31
III.5.2 Alanine amino-transférase (ALAT) ou transaminase glutamique pyruvique(TGP)	32
IV Les marqueurs biologiques et la maladie :	34
IV.1 CPK :	34
IV.2 Myoglobine:	35
IV.3 Aldolase :	36
V La place des marqueurs pour la prise en charge de la maladie :	36

## Partie Pratique

<b>Partie pratique :</b>	38
I. Introduction :	38
I.1 Objectif :	38
II. Méthode :	38
II.1 Méthode de recherche pour l'identification des études :	38
II.2 Les critères de sélection :	39
III. Résultats :	39
III.1 Les marqueurs de diagnostic de la rhabdomyolyse :	39
III.2 Les marqueurs pertinents pour la prédiction d'IRA ou de la mortalité en cas de la rhabdomyolyse :	45
III.3 Des épreuves de l'évaluation et de la prise en charge de la rhabdomyolyse :	62
III.4 LA RHABDOMYOLYSE ET LE COVID-19 :	68
IV. Discussion :	74
Limite des recherches :	78
V. Conclusion :	78
Recommandations :	79
Bibliographie	81
Résumé	86
Abstract	87
الملخص	88

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 les isoenzymes de la CK et leurs proportions sériques chez un sujet normal.....	18
Tableau 2 les valeurs de référence de la créatine kinase.....	20
Tableau 3 activité enzymatique et dosage immunométrique de CK-MB .....	21
Tableau 4 La composition en sous-unités des isoenzymes de LDH et leurs répartition tissulaire .....	27
Tableau 5 valeurs de références des isoenzymes de LDH.....	29
Tableau 6 Valeurs de référence de l'ASAT.....	32
Tableau 7 valeurs de références de l'ALAT.....	33
Tableau 8 fausses élévation des CPK.....	35
Tableau 9 les caractéristiques des patients classés par présentation de la créatine phosphokinase .....	41
Tableau 10 diagnostic d'admission des patients qui ont développé la rhabdomyolyse.....	44
Tableau 11 calcul du score McMahon.....	48
Tableau 12 caractéristiques de base et resultats sanguins initiaux.....	48
Tableau 13 insuffisance rénale aigue contre non- IRA.....	52
Tableau 14 My Myoglobine, créatinine et créatine kinase dans les groupes A, B et C (pic de myoglobine sérique dans A : 1-5 mg/L, B : 5-15 mg/L, C : >15 mg/L).....	54
Tableau 15 Caractéristiques des patients avec rhabdomyolyses divisé en survivants et décès .....	57
Tableau 16 Représente les caractéristiques de base des patients de l'étude .....	60
Tableau 17 représente les catégories de diagnostic de décharge représentant l'analyse des facteurs de risque non ajustée.....	61
Tableau 18 les caractéristiques démographique des patients .....	62
Tableau 19 Analyse univariée des facteurs de risque de développement d'une insuffisance rénale aigue.....	64
Tableau 20 facteurs de risque indépendant de l'IRA par régression logistique multivariée ...	64
Tableau 21 caractéristiques du patient et mesures de laboratoire .....	66
Tableau 22 CK et myoglobine dans les deux groupes différent .....	68
Tableau 23 Tableau représente les 5 cas atteints de RML comme complication du COVID. ..	71

Tableau 24 Données de laboratoire pendant l'hospitalisation .....	73
Tableau 25 Résultats par rapport à toutes les admissions COVID-19 au cours de la même période.....	74

## LISTE DES FIGURES

Figure 1: Structure du muscle squelettique strié.....	3
Figure 2 : micrographie optique de la fibre musculaire squelettique.....	4
Figure 3 : structure du sarcolemme .....	4
Figure 4 : ultrastructure d'un myocyte.....	5
Figure 5 : Myofibrille à l'ultra structure.....	5
Figure 6 : Les filaments d'actine et de myosine.....	6
Figure 7 : Organisation des sarcomères permettant la contraction musculaire.....	6
Figure 8 : Schéma illustrant le transport calcique au niveau musculaire et les interrelations entre contraction musculaire, transport ionique et demande énergétique.....	8
Figure 9: réaction de phosphorylation de la créatine.....	17
Figure 10: réaction de scission du fructose-1,6-diphosphate par aldolase.....	24
Figure 11: réaction de transformation du lactate en pyruvate par la LDH.....	27
Figure 12: réaction du transfert d'un groupe amine de l'acide aspartique à l'acide alpha-cétoglutarique.....	31
Figure 13: réaction de transfert d'un groupe amine de l'alanine à alpha-cétoglutarique.....	32
Figure 14: Jour 1 créatine phosphokinase (CPK) vs aspartate aminotransférase (AST) avec modèle de régression linéaire et formule associée.....	42
Figure 15 : Courbe des caractéristiques de l'opérateur récepteur pour l'aspartate aminotransférase (AST) comme prédicteur de la créatine phosphokinase (CPK) au jour 1 =5 000 U/L. Sont également indiqués la sensibilité, la spécificité et les valeurs prédictives à des seuils AST définis.....	42
Figure 16: Graphe de Répartition des patients traumatisés et non traumatisés diagnostiqués avec une rhabdomyolyse.....	44
Figure 17: Corrélation de l'incidence de l'insuffisance rénale avec la mortalité à l'hôpital du groupe d'étude.....	46

Figure 18: Analyse de la courbe ROC pour la créatine sérique à l'admission, au jour 3 et au jour 5 du suivi chez des patients traumatisés ayant développé une insuffisance rénale.....	47
Figure 19: Corrélation de la créatine (mg/dL) et de la CK sérique (UI/L) à l'admission, au jour 3 et au jour 5 du suivi chez des patients traumatisés ayant développé une insuffisance rénale.....	47
Figure 20: Tendances temporelles de la CK.....	49
Figure 21: Distribution temporelle du pic de CK.....	50
Figure 22: Courbes ROC.....	50
Figure 23: Graphe courbe caractéristique de l'opérateur receptré créatine phosphokinase/ myoglobine.....	52
Figure 24 : Créatinine sérique (moyenne et écart-type [SD],mmol/L) dans les groupes A, B et C (pic de myoglobine sérique en A :1-5 mg/L, B : 5-15 mg/L, C : >15 mg/L).....	54
Figure 25 : Besoin d'hémodialyse (%) dans les groupes A, B, et C (pic de la myoglobine sérique en A : 1-5 mg/L, B : 5-15 mg/L, C : >15 mg/L).....	55
Figure 26: Créatine kinase sérique (moyenne et écart-type[ET], mkat/L) dans les groupes A, B et C (pic de myoglobine sérique en A : 1-5 mg/L, B : 5-15 mg/L, C : >15 mg/L).....	55
Figure 27: Pic de créatinine et de myoglobine par quartiles de la créatine kinase CK.....	56
Figure 28: Courbe des caractéristiques de l'opérateur récepteur (ROC) de la créatinine et la créatine kinase.....	58
Figure29: Valeurs de la CK et de la myoglobine de tous les patients à différents moments.....	66
Figure 30: Modification relative (%) de la myoglobine et de la CK pendant le traitement par CS.....	67
Figure 31: Évolution clinique du patient. ....	70
Figure 32: Résumé les tendances de la CK au cours de l'hospitalisation de chaque cas.....	72
Figure 33: Résumé les taux de créatinine correspondant aux tendances de la CK chez ces Patients.....	72

## LISTE D'ABREVIATIONS

<b>ADP :</b>	Adénosine diphosphate.
<b>ALAT :</b>	Alanine amino-transférase.
<b>APACH II :</b>	Acute physiology and chronic health evaluation II.
<b>ARD :</b>	Acute renal dysfunction.
<b>ASAT :</b>	Aspartate amino-transférase.
<b>ATP :</b>	Adénosine triphosphate.
<b>COVID-19 :</b>	Coronavirus disease 2019.
<b>CPK :</b>	Créatine phosphokinase.
<b>Créat :</b>	Créatinine.
<b>CRP :</b>	Protéine C-réactive.
<b>CS :</b>	Cytosorb.
<b>DDS :</b>	Durée de séjour.
<b>DFG :</b>	Débit de filtration glomérulaire.
<b>ECMO :</b>	Extracorporeal membrane oxygenation.
<b>EDTA :</b>	acide éthylène diamine tétra-acétique.
<b>EER :</b>	Épuration extrarénale .
<b>eGFR :</b>	Estimated glomerular filtration rate.
<b>EMG :</b>	Electromyographie .
<b>ELISA :</b>	Enzyme linked immunosorbent assay.
<b>ET :</b>	Ecart-type.
<b>FEU :</b>	Unités équivalentes de fibrinogène.
<b>GB :</b>	Globule blanc.
<b>G6P-DH :</b>	Glucose-6-phosphate déshydrogénase.
<b>HBDH :</b>	Hydroxy-butyrate déshydrogénase.
<b>HD :</b>	Hémodialyse.
<b>HIV :</b>	Human immunodeficiency virus.
<b>HK :</b>	Hexokinase.
<b>HMG-CoA :</b>	Hydroxy-méthyl-glutaryl-coenzyme A.
<b>HTA :</b>	Hypertension artérielle.
<b>IC :</b>	Intervalle de confiance.

**ICC :** Coefficient de corrélation intraclasse.

**IDM :** Infarctus du myocarde.

**IFCC :** International federation of clinical chemistry.

**IMC :** Indice de masse corporelle.

**INR :** International normalized ratio.

**IQR :** Interquartile range.

**IRA :** Insuffisance rénale aigue.

**IRC :** Insuffisance rénale chronique.

**IRM :** Imagerie par résonance magnétique.

**ISS :** Injury severity score.

**LDH :** Lactate déshydrogénase.

**Mb/Myo :** Myoglobine.

**NF-KB :** Nuclear factor-Kappa.

**NPV :** Negative predictive value.

**OR :** Odds ratio.

**PAS :** Pression artérielle systolique.

**PH :** Potentiel d'hydrogène.

**PPV :** Positive predictive value.

**PR :** Protocole de la rhabdomyolyse.

**QT :** Allongement de l'intervalle.

**RML :** Rhabdomyolyse.

**ROC :** Receiver operating characteristics.

**SAPS :** Simplified acute physiology score.

**SD :** Standard deviation.

**SNC :** Système nerveux centrale.

**SOFA :** Sequential organ failure assessment.

**TCA :** Test de céphaline activée.

**TDM :** Tomodensitométrie.

**TGO :** Transaminase glutaminique oxaloacétique.

**TGP :** Transaminase glutamique pyruvique.

**USI :** Unité de soins intensifs.

**VM :** ventilation mécanique.

# **PARTIE THEORIQUE**

## Introduction:

La rhabdomyolyse est un syndrome clinique jadis considéré comme rare mais qui s'est révélé fréquent, souvent graves et même gravissime dans leur expression aiguë aboutissant dans 15 à 30% des cas à une insuffisance rénale sévère et pouvant évoluer vers la mort (3,4% des cas). Certaines restent d'origine inconnue. La plupart sont provoquées par des causes variées, acquises et sont dominées par les troubles ioniques et métaboliques, les infections, les drogues et les produits toxiques, ainsi que génétique (1).

La rhabdomyolyse est ainsi traditionnellement dénommée depuis BOWDEN et AL (1956), bien que cet excès de précision s'explique mal puisque le préfixe de « rhabdo » (strié) n'est jamais appliqué aux autres variétés d'atteintes musculaires et que celui de « lyse » est l'équivalent de nécrose, qui est un phénomène non spécifique survenant dans des conditions très diverses, indépendantes du syndrome habituel de rhabdomyolyse (1). En effet, la définition de ce dernier doit se limiter à des phénomènes de lyses musculaire aiguë caractérisée morphologiquement par des lésions de nécrose, suivies de régénération, dont le contenu est libéré dans le secteur circulant et les liquides extracellulaires. Sa survenue est fréquente dans les suites immédiates d'un polytraumatisme notamment du fait de l'attrition tissulaire et de la compression musculaire au cours du traumatisme (incarcération).

La rhabdomyolyse peut également survenir de façon retardée : c'est le cas du syndrome de loge (œdème musculaire dans une loge fermée sur une fracture de membre) ou de l'ischémie traumatique de membre (2).

De découverte fortuite, la plupart du temps, elle est asymptomatique et évolue spontanément de façon favorable. Elle peut avoir une évolution dramatique et se compliquer d'une insuffisance rénale aiguë et de troubles hydro électrolytiques pouvant engager le pronostic vital.

La gravité des tableaux engendrés par la rhabdomyolyse est liée au relargage dans la circulation de molécules intracellulaires potentiellement délétères comme le potassium mais aussi aux conséquences délétères pour les reins. Le degré d'élévation de la créatine phosphokinase (CPK), protéine musculaire, reflète l'intensité de la lésion musculaire et est prédictif de complications, notamment à type d'insuffisance rénale aiguë IRA (2).

Toutefois, la cinétique du pic de CPK semble retardée par rapport à celui de l'agent véritablement impliqué dans l'atteinte rénale sur rhabdomyolyse : la myoglobine.

La survenue d'une rhabdomyolyse après polytraumatisme est reconnue comme facteur de risque d'IRA. L'IRA est un facteur de risque indépendant de mortalité chez les patients traumatisés. Ainsi, le suivi de la rhabdomyolyse, en temps réel, est un enjeu majeur afin d'optimiser la prévention de l'IRA.

La prise en charge repose non seulement sur le traitement symptomatique mais aussi sur la prévention des complications et le traitement étiologique.

Ceci passe en premier lieu par l'optimisation de la perfusion rénale, notamment en maintenant un niveau satisfaisant de pression de perfusion rénale mais aussi une normovolémie par une expansion volumique adaptée au cours de la phase aiguë. L'hydratation excessive doit être évitée, en particulier lorsque le risque rénal lié à la rhabdomyolyse a disparu. Plus le risque d'insuffisance rénale est prédit précocement, plus la rhabdomyolyse peut être suivie en temps réel et plus les thérapeutiques d'optimisation de la perfusion rénale pourront être optimales.

Le réanimateur doit en connaître les causes et les modalités de prise en charge au vu de la sévérité de son pronostic dans les formes les plus graves (2).

## **Problématique :**

La RML est une urgence diagnostic et thérapeutique mettant en jeu le pronostic fonctionnel et parfois même vital du patient. La sous-estimation de cette pathologie fait toute sa gravité, il est donc crucial de savoir poser le diagnostic à temps et à y penser permettant ainsi une prise en charge adéquate :

Quel est le marqueur le plus spécifique et sensible pour le diagnostic et suivi cette maladie ?

## **Les hypothèses :**

La créatine phosphokinase est considérée comme la méthode la plus spécifique et la plus sensible de dépistage et du diagnostic de cette maladie.

La détermination des taux de la myoglobine et l'observation de la coloration des urines avec dosage de la myoglobinurie semblent être suffisantes pour diagnostiquer une rhabdomyolyse et éviter donc l'IRA.

Il existe d'autres marqueurs pour supporter un diagnostic de cette pathologie en même temps que la CK et la myoglobine tel que l'aldolase, et un niveau exceptionnel de ce dernier dans le sang est hautement suggestif de la lésion musculaire.

## **Partie théorique :**

### **I Rappel sur le muscle strié squelettique :**

Les muscles striés squelettiques ont pour principale fonction la locomotion. Avec 40 à 50% du poids total de l'organisme, ils présentent la masse tissulaire la plus importante du corps humain et sont le siège d'une importante activité métabolique, en particulier lors de l'exercice physique (3).

## I.1 Anatomie du muscle squelettique :

Le muscle est constitué de milliers de cellules musculaires de forme cylindrique qu'on appelle les fibres musculaires. Plusieurs fibres musculaires forment un faisceau et plusieurs faisceaux forment l'ensemble du muscle. Chaque fibre musculaire est entourée par une fine couche de tissu conjonctif : l'endomysium qui la sépare des autres fibres. Le sarcolemme, situé sous l'endomysium, délimite le contenu cellulaire. De même chaque faisceau musculaire est entouré du péri-mysium, alors que l'épimysium entoure l'ensemble du muscle. Ces différentes enveloppes conjonctives se réunissent pour former un tissu dense et très solide : le tendon. Elles se sont entrelacées avec les fibres de l'os. Cet ensemble constitue donc un lien très solide entre le muscle et l'os (4).

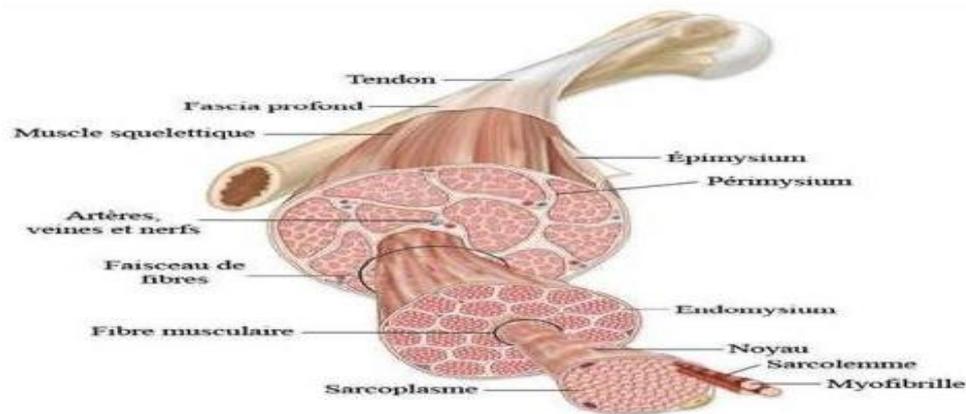


Figure 1: Structure du muscle squelettique strié.

### I.1.1 Composition chimique du muscle :

Le muscle squelettique est constitué d'environ :

- 75% d'eau.
- 20% de protéines.

Le reste consiste en sels inorganiques et autres substances comme des phosphates riches en énergie, de l'urée, de l'acide lactique et divers minéraux, des enzymes et pigments, des ions des acides aminés, des graisses et des sucres. Les protéines musculaires les plus abondantes sont la Myosine, l'Actine et la Tropomyosine. Elles représentent respectivement 52%, 23% et 15% du contenu protéique musculaire (5).

### I.1.2 Ultrastructure du muscle :

#### ❖ La cellule musculaire ou myocyte (fibre) :

Lorsqu'on observe une fibre musculaire au microscope, on peut observer une alternance de bandes claires et de bandes sombres qui lui donnent un aspect strié. En langage technique les bandes claires sont dites isotropes, ce qui signifie qu'elles laissent passer la lumière.

Ces filaments fins sont constitués principalement d'actine et de tropomyosine. A l'inverse, les bandes sombres sont dites anisotropes ou bandes A, caractérisées par la présence simultanée de filaments fins et de filaments épais constitués de myosine.

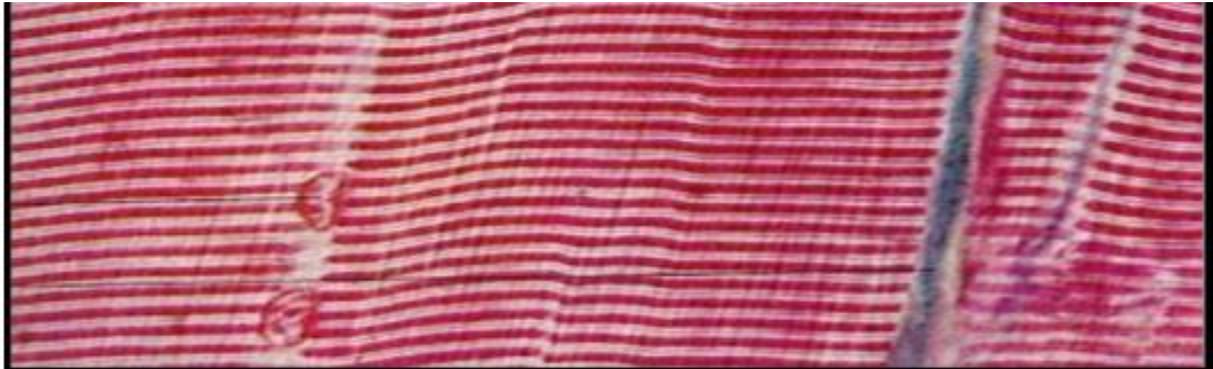


Figure 2 : micrographie optique de la fibre musculaire squelettique.

La cellule musculaire s'étend d'une extrémité à l'autre du muscle ; elle est considérée comme une des cellules les plus longues de l'organisme.

Elle est composée de :

❖ **Le sarcolemme :**

C'est la membrane cytoplasmique de la fibre musculaire, elle fusionne à chaque extrémité, avec le tendon qui s'insère dans l'os. Elle porte des récepteurs de neurotransmetteurs et d'hormones qui régulent les contractions musculaires (5).

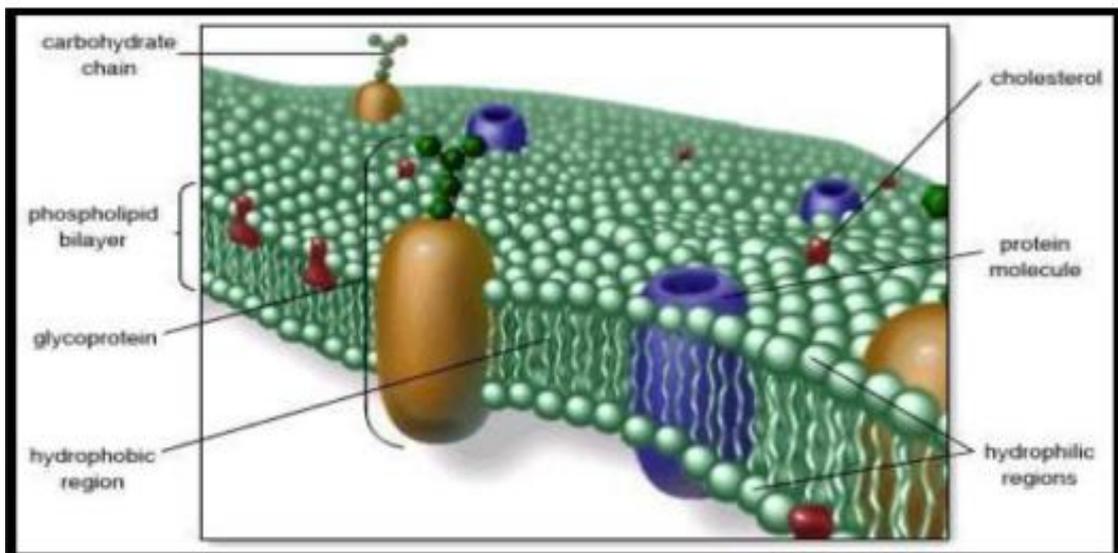


Figure 3 : structure du sarcolemme .

❖ **Le sarcoplasme:**

C'est l'ensemble des éléments se trouvant dans la cellule, il comprend les éléments cellulaires habituels tels que: noyau, mitochondries, ribosomes en plus des organites plus spécifiques tels que: les myofibrilles et le réticulum sarcoplasmique .

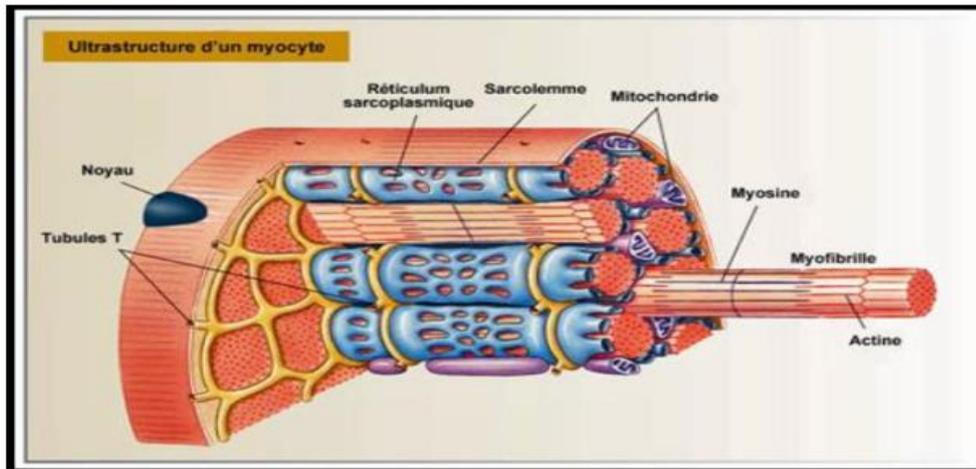


Figure 4 : ultrastructure d'un myocyte.

### ❖ Les myofibrilles:

La myofibrille est constituée par une alternance des tris (bandes) foncées et claires. Elle est ainsi appelée rhabdomyocyte.

✓ Les bandes foncées (disques sombres) : sont constituées d'une protéine appelée myosine.

Les bandes claires sont constituées des filaments fins d'actine.

✓ Au milieu des disques clairs, on note la présence d'une strie Z.

✓ La région d'une myofibrille comprise entre deux stries Z successives est appelée sarcomère (6).

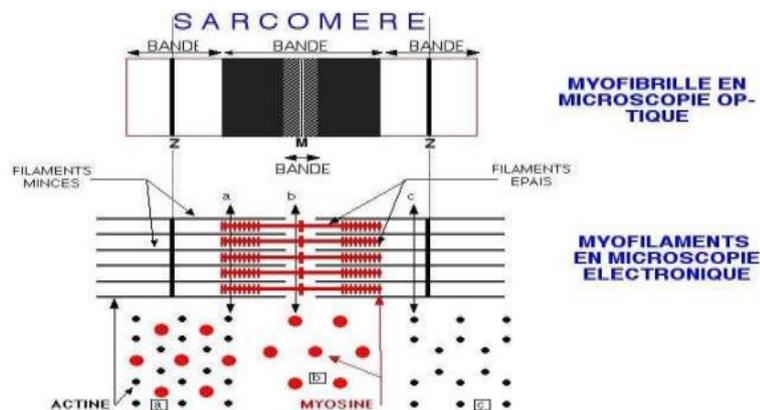


Figure 5 : Myofibrille à l'ultra structure

Ces myofibrilles comportent deux types de filaments qui couissent les uns contre les autres : les filaments fins d'actine et les filaments épais de myosine.

- Les filaments fins : Sont composés de plusieurs molécules globulaires sphériques d'actine formant une structure hélicoïdale et de 2 protéines : la tropomyosine et la troponine.

- Les filaments épais : Sont composés de 2 filaments entrelacés de myosine dont une extrémité forme une tête globulaire appelée tête de myosine ou pont d'union (site actif) jouant un rôle très important lors de la contraction musculaire.

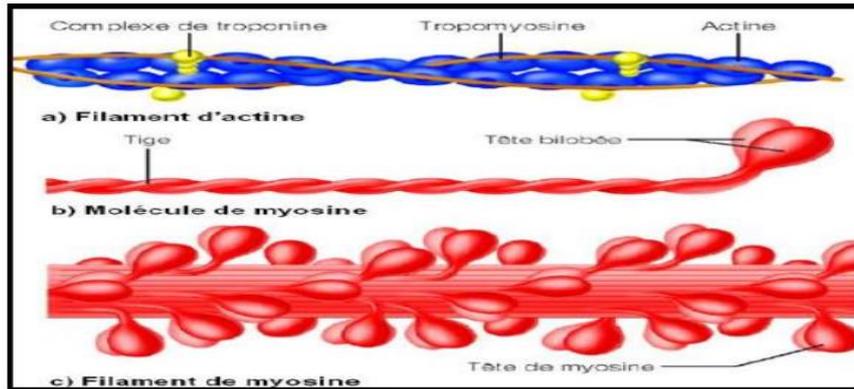


Figure 6 : Les filaments d'actine et de myosine.

- Le sarcomère : C'est l'unité fondamentale de la myofibrille comprise entre 2 bandes Z ; la longueur des sarcomères varie en fonction des glissements des filaments fins d'actine dans le réseau des filaments épais de myosine au cours de la contraction musculaire.

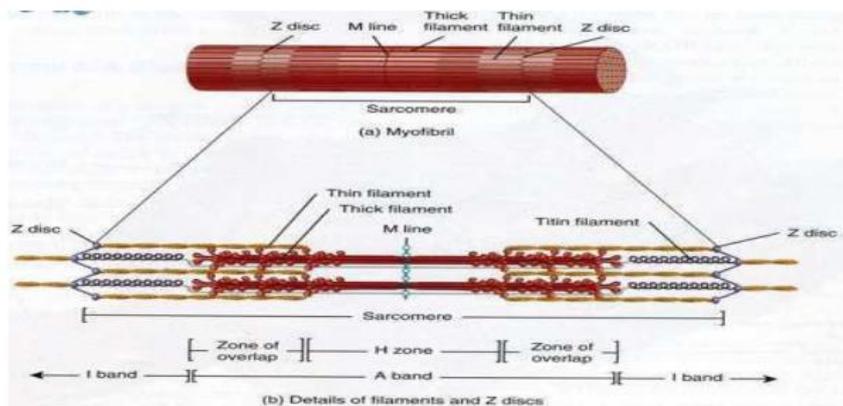


Figure 7 : Organisation des sarcomères permettant la contraction musculaire.

## I.2 Le métabolisme musculaire :

Dans toutes les cellules, le catabolisme des substrats énergétiques (glucides, lipides et protéines) transfère de l'énergie à l'ATP (adénosine triphosphate). L'hydrolyse de l'ATP en ADP + Pi (groupement phosphorylé) transfère l'énergie aux fonctions cellulaires telles que les transports actifs transmembranaires, les réactions de synthèse moléculaire de l'anabolisme, le travail mécanique et les mouvements cellulaires. Les fibres musculaires forment l'ATP grâce à trois filières énergétiques :

- ✓ Soit par le transfert du radical phosphorylé de la phosphocréatine à l'ADP :  $ADP + \text{Phospho-créatine} \rightarrow ATP + \text{créatine}$  C'est la filière anaérobie de la créatine phosphate permise grâce à une enzyme spécifique au muscle la phosphocréatine kinase (CPK).
- ✓ Soit par l'intermédiaire de la phosphorylation oxydative dans les mitochondries ; c'est la filière aérobie ou respiratoire.
- ✓ Soit dans les conditions anaérobies par la phosphorylation du substrat dans la voie glycolytique; c'est la filière anaérobie glycolytique (4).

## II LA RHABDOMYOLYSE :

La rhabdomyolyse représente une entité clinico-biologique fréquemment rencontrée en pratique bien que chez les adultes que chez les enfants. C'est une maladie avec une présentation clinique qui peut varier d'une maladie peu ou asymptomatique d'évolution favorable à la forme fulminante mortelle avec défaillance du système multi viscéral.

La RML est potentiellement mortelle avec des séquelles très sévères si elle n'est pas traitée en urgence.

### II.1 Définition:

C'est une nécrose et destruction massive et aiguë du tissu musculaire squelettique ce qui fait par conséquent un relargage des constituants intra cellulaire dans la circulation sanguine, l'origine peut être traumatique ou non, comme on peut aussi considérer pratiquement toute situation entraînant un déséquilibre entre apport et besoin métabolique des cellules musculaires. Cette libération des protéines et électrolyte au niveau sérique et urinaire est à l'origine de la gravité potentielle de la RML.

Sur le versant biologique elle est définie par une augmentation sérique supérieure à 5 fois la normale de CPK associée à une élévation de l'excrétion urinaire de la myoglobine. D'autres composés tels que le potassium, l'urée, la créatine et protéines musculaire (Aldolase, LDH, L'aminotransferase) peuvent être aussi libérés au cours de la lyse cellulaire (7).

### II.2 Historique :

La première description d'une rhabdomyolyse est retrouvée dans la Bible avec l'apparition de signes cliniques faisant suite à l'ingestion de cailles ayant vraisemblablement ingéré de la ciguë. En 1812, un médecin dans les forces terrestres de Napoléon a décrit la gangrène de membre de la rhabdomyolyse dans des victimes de monoxyde de carbone. Les documents médicaux militaires allemands se sont rapportés à la rhabdomyolyse comme syndrome d'écrasement pendant la Première Guerre mondiale, et des descriptions plus détaillées du maladie ont suivi après la deuxième guerre mondiale et l'éclair de Londres en 1941.

Aujourd'hui, de très nombreuses pathologies sont associées plus au moins précocement à une rhabdomyolyse avec conséquence sur le pronostic vital si le processus n'est pas enrayé (7).

## II.3 Epidémiologie:

La maladie est plus fréquente chez les hommes, les Afro-Américains, les personnes âgées et les personnes ayant un indice de masse corporelle  $>40 \text{ kg/m}^2$  (8). L'étiologie de la rhabdomyolyse peut également varier en fonction de l'âge.

Chez les adultes, les causes les plus fréquemment citées sont les traumatismes et les médicaments, tandis que dans le groupe d'âge pédiatrique, l'infection représente 1/3 des cas (8).

La complication la plus redoutée de la rhabdomyolyse est le développement d'une IRA. On estime que 10 à 40 % des cas de rhabdomyolyse entraînent une IRA.

Les patients qui développent une IRA ont un taux de mortalité accru pouvant atteindre 80%.

## II.4 Physiopathologie :

La lyse d'une cellule musculaire peut être associée soit à une rupture d'intégrité du sarcolemme soit à une défaillance métabolique pouvant être d'origine biochimique ou génétique. Quelle que soit son origine (génétique, biochimique...), c'est le dérèglement de l'homéostasie calcique (augmentation de la concentration en calcium libre intracellulaire) qui est au centre de la rhabdomyolyse.

Ainsi, toute altération du contenu intracellulaire en sodium pouvant être médiée par un dysfonctionnement des pompes ioniques, une rupture de l'intégrité membranaire, un déficit énergétique (les pompes impliquées dans la régulation calcique sont pour la plupart dépendante de la fourniture en ATP par les voies glycolytique et mitochondriale) etc. provoque une rupture de l'homéostasie calcique. Cette rupture aura pour conséquence d'activer des protéases et des phospho-lipases conduisant à une destruction des protéines contractiles, des protéines membranaires et de celles composant le Cytosquelette (7).

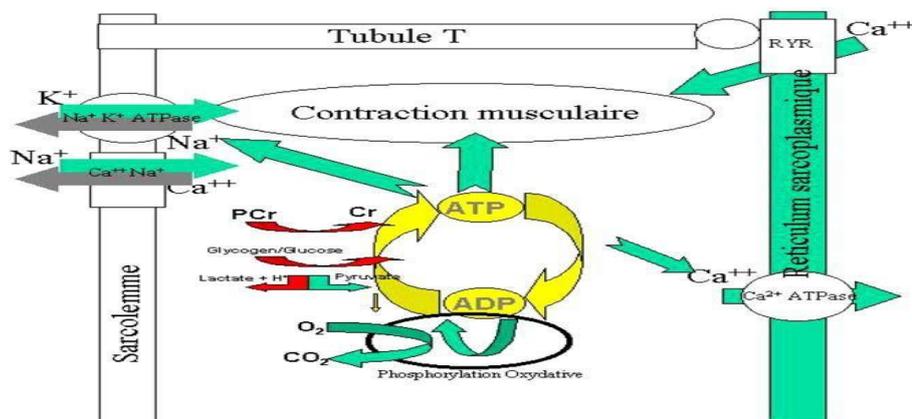


Figure 8 : Schéma illustrant le transport calcique au niveau musculaire et les interrelations entre contraction musculaire, transport ionique et demande énergétique

## II.5 Symptomatologies :

La triade classique des symptômes de la rhabdomyolyse est la douleur musculaire, la faiblesse et les urines brun-rougeâtre. Cependant, ce trio de symptômes est présent chez moins de 10% des patients atteints de rhabdomyolyse donc pour expliquer bien cette maladie : (9)

Les signes musculaires sont habituellement retrouvés dans les rhabdomyolyses traumatiques et posturales. Ils sont aspécifiques et comprennent des douleurs spontanées ou provoquées par la palpation et une impotence musculaire. Les signes cutanés, fréquents, comprennent un érythème, un aspect de nécrose cutanée avec formation de bulles. L'œdème des loges musculaires causé par la séquestration d'eau dans les muscles peut être présent ; il survient en fait plus volontiers au cours des premières heures, lorsque des solutés ont été administrés. L'œdème musculaire peut entraîner un véritable syndrome des loges musculaires. Des manifestations traumatiques associées peuvent être présentes, tels que fractures, plaies cutanées ou délabrements ostéo- musculaires importants. Dans les rhabdomyolyses non traumatiques, les signes cliniques sont discrets, fréquemment absents. Ils sont parfois localisés à un seul groupe musculaire et doivent être recherchés avec soin. Dans les formes les plus sévères, une défaillance cardiaque et une défaillance respiratoire ont été décrites.

À une concentration élevée, la myoglobine excrétée dans l'urine change de couleur en rouge ou en brun et peut être évaluée par une bandelette réactive. Cependant, en raison de l'excrétion rapide de la myoglobine, la rhabdomyolyse ne peut être exclue en l'absence de myoglobinurie ou de coloration de l'urine.

Les autres signes et symptômes varient en fonction de l'événement déclencheur et des complications (p.ex., une fièvre est présente en cas d'infection et une altération de l'état mental en cas d'intoxication).

Une lésion rénale aiguë est rapportée dans 15 à 50% des complications de la rhabdomyolyse, et est plus élevée en cas de déshydratation, de sepsis concomitants et de créatine kinase supérieure à 15 000 UI/L.

## II.6 Diagnostique:

Nous posons le diagnostic de rhabdomyolyse chez un patient présentant une maladie neuromusculaire aiguë ou chez un sujet avec des urines foncées isolé avec aucune autre symptomatologie, plus une élévation aiguë marquée de la créatine kinase sérique (CPK). Le CPK est généralement au moins cinq fois la limite supérieure de la normale (10).

Les autres signes biologiques comprennent l'augmentation rapide de la créatinine sérique, une hyperkaliémie, une hyper-uricémie, une hypocalcémie ou une hypercalcémie, une hyperphosphatémie, une acidose lactique et une thrombopénie.

D'autres enzymes telles que les aldolases, les transaminases et les LDH augmentent de façon également importante (9).

Des tests supplémentaires, tels que l'électromyographie (EMG), l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et la biopsie musculaire, ne sont pas nécessaires pour le diagnostic de la rhabdomyolyse. Ces études sont généralement réservées aux patients chez lesquels une myopathie inflammatoire est suspectée (10).

## II.7 Etiologie :

Malgré une physiopathologie commune on note une grande diversité étiologique ce qui concerne la rhabdomyolyse.

### ➤ **Traumatisme : (11)**

Les traumatismes et les lésions par écrasement consécutifs à des catastrophes naturelles, des accidents de véhicules sont des causes courantes de rhabdomyolyse. La description classique et l'identification du mécanisme physiopathologique de l'IRA myoglobinurique est basée sur la publication de Bywaters et Beal en 1941, car elle faisait allusion au bombardement de Londres pendant la Seconde Guerre mondiale. On constate en fait que la rhabdomyolyse ne se produit qu'une fois que la compression aiguë est soulagée en raison de la libération de débris nécrotiques dans la circulation.

La compression des vaisseaux sanguins (application de garrots, d'attelles, d'un dispositif de compression pneumatique, clampage pendant une opération) peut entraîner une ischémie musculaire et perturber l'apport d'oxygène aux cellules. Une immobilisation prolongée (par exemple, coma, sédation, chirurgie) peut également provoquer une rhabdomyolyse en raison de la pression non relâchée sur les zones dépendant de la gravité. Les facteurs de risque sont les suivants : poids corporel supérieur de plus de 30 % au poids corporel idéal, immobilisation/compression pendant plus de 5 à 6 heures, une perte de volume extracellulaire, une azotémie préexistante, le diabète et l'hypertension.

La rhabdomyolyse survient chez au moins 10 % des sujets ayant survécu à une lésion électrique à haute tension. La myolyse qui se produit est secondaire à la perturbation électrique et à la formation de pores sur les membranes sarcolemmales et à l'afflux massif de calcium qui s'ensuit.

### ➤ **Causes non-traumatiques liées à l'effort**

Une activité musculaire intense, telle qu'un exercice intense, ainsi que des crises et/ou un état épileptique peuvent provoquer une rhabdomyolyse.

L'état épileptique, peuvent provoquer une rhabdomyolyse. Plus l'activité est intense ou prolongée, plus les dommages sont importants. La pathogénèse de la rhabdomyolyse semble être due à une combinaison des lésions musculaires mécaniques et thermiques, et d'une déplétion en ATP. Les facteurs qui prédisposent à la rhabdomyolyse à l'effort sont l'hypokaliémie, la chaleur et l'humidité extrême, le trait drépanocytaire, l'asthme induit par l'exercice ou la fatigue avant l'effort.

Le maximum thermique humain, défini comme l'ampleur et la durée maximales de la chaleur que les cellules peuvent supporter avant d'être endommagées, est de l'ordre de 10 à 20 %.

Cellules peuvent supporter avant d'être endommagées, a été établi comme une température corporelle centrale de 42 degrés pendant 45 minutes à 8 heures. L'exposition à une chaleur extrême (coup de chaleur, syndrome neuroleptique malin et l'hyperthermie maligne) peut causer des dommages musculaires. En dehors de la rhabdomyolyse, les symptômes typiques sont la fièvre et la contraction ou la rigidité musculaire généralisée.

Le syndrome malin des neuroleptiques est une réaction idiosyncrasique aux agents antipsychotiques tels que phénothiazide et l'halopéridol. L'hyperthermie maligne est une condition héréditaire et se produit dans l'heure qui suit l'administration d'agents anesthésiques, le plus souvent la succinylcholine et l'halothane.

### **Causes non-traumatiques non liées à l'effort**

#### • **Médicaments/Toxines**

Les médicaments et les drogues récréatives sont des causes importantes de rhabdomyolyse. La rhabdomyolyse d'origine médicamenteuse englobe un grand nombre de substances qui peuvent affecter les muscles soit en interférant avec la production d'ATP soit en augmentant la perméabilité du sarcolemme permettant la fuite du contenu intracellulaire.

La cause la plus fréquente de rhabdomyolyse médicamenteuse aujourd'hui est l'administration d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase ou de statines.

La rhabdomyolyse peut se développer 2 à 3 semaines après le début du traitement. L'arrêt immédiat de ces médicaments est obligatoire si les patients se plaignent de problèmes musculaires ou si la CK augmente à plus de trois fois les niveaux normaux. Le risque de maladie musculaire induite par les médicaments est aggravé par l'administration simultanée de danazol, d'acide nicotinique, de la cyclosporine, de l'itraconazole ou de l'érythromycine. L'association d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase avec le gemfibrozil comporte également un risque élevé de myotoxicité.

- **Infections :**

De nombreuses infections bactériennes, virales, fongiques et protozoaires peuvent entraîner une rhabdomyolyse. Les mécanismes proposés pour la rhabdomyolyse induite par une infection comprennent l'hypoxie tissulaire, l'invasion directe du muscle par le bacille, une faible activité enzymatique oxydative et glycolytique, l'activation d'enzymes lysosomales et des mécanismes impliquant l'endotoxine.

- **Déséquilibres électrolytiques :**

L'hypokaliémie, l'hypocalcémie, l'hypophosphatémie, l'hyponatrémie, et en particulier l'hypernatrémie et les conditions hyperosmotiques ont toutes été associées à la rhabdomyolyse. Toute condition qui produit des pertes électrolytiques importantes, comme l'abus de diurétiques, l'utilisation de médicaments cathartiques ou l'hyperemesis gravidarum, peut entraîner une rhabdomyolyse.

- **Causes génétiques :**

Un certain nombre de troubles génétiques peuvent provoquer une rhabdomyolyse. Ces maladies se manifestent normalement dans l'enfance, le patient connaissant des épisodes récurrents de rhabdomyolyse, généralement précipités par un effort léger ou une privation de nourriture. Il s'agit également de troubles de la déficience enzymatique (du métabolisme des glucides ou des lipides et les myopathies.

➤ **Idiopathique: (12)**

- État de mal asthmatique,
- Intoxication par l'eau,
- Diabète insipide,
- Hypothyroïdie,
- Hyperthyroïdie.

## II.8 Physiopathologie des Complications:

La rhabdomyolyse est une urgence vitale à cause de:

➤ **Insuffisance rénale :**

La complication la plus grave de la rhabdomyolyse est l'IRA qui grève par elle-même le pronostic. Plusieurs mécanismes contribuant à l'IRA au cours de la rhabdomyolyse ont été rapportés : (13)

- **Une vasoconstriction intra-rénale**, est en partie provoquée par l'hypovolémie induite par l'œdème musculaire et l'inflammation qui accompagnent la rhabdomyolyse. On décrit en effet expérimentalement une diminution du volume circulant associé à une diminution du débit cardiaque en l'absence de réanimation à la phase aiguë de la rhabdomyolyse.

Cette diminution du volume sanguin circulant entraîne l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone. Alors que l'effet vasoconstricteur de l'angiotensine II est modéré sur l'artériole rénale afférente, ce dernier est exacerbé en présence de myoglobine. En effet, la myoglobine augmente la concentration d'anion superoxyde et diminue le monoxyde d'azote (NO) disponible au sein des fibres musculaires lisses vasculaires de l'artériole rénale afférente entraînant une vasoconstriction excessive. D'autres médiateurs participent à la vasoconstriction préglomérulaire, notamment l'isoprostane, issu de la peroxydation lipidique de l'acide arachidonique par le stress oxydant rénal induit par la myoglobine.

- **Toxicité tubulaire rénale** : La filtration de la myoglobine et l'accumulation de cette dernière au niveau tubulaire provoquent son passage intracellulaire tubulaire ainsi que celui de ses produits de dégradation. La myoglobine est habituellement liée à la globuline plasmatique mais cette capacité de transport est rapidement dépassée. La myoglobinurie est quant à elle visible lorsqu'elle dépasse 1 000 µg.l<sup>-1</sup> dans les urines. Au niveau tubulaire, la myoglobine peut induire une peroxydation lipidique des membranes en l'absence de fer libre. Ainsi, la myoglobine est à la fois toxique en elle-même par sa capacité de peroxydation lipidique et par ses produits de dégradation, dont le fer, qui induisent la formation des radicaux hydroxyles particulièrement délétères pour les cellules tubulaires. Les deux mécanismes participent à l'atteinte rénale. Le rein possède physiologiquement un arsenal de défense contre les espèces radicalaires de l'oxygène. Cependant, le stress oxydant produit est tel que ces dernières peuvent être dépassées. En effet, on constate que le niveau de consommation des défenses antioxydantes (concentration de glutathion) est corrélé à la sévérité de l'insuffisance rénale.
- **Obstruction tubulaire rénale** : à cause de l'accumulation de myoglobine au niveau tubulaire et sa précipitation, notamment en milieu. Dans des conditions de pH de 5,7, la myoglobine précipite à 50 % avec pour résultante une obstruction tubulaire et une majoration de la toxicité tubulaire directe de la myoglobine. La myoglobine précipite également avec la protéine de Tamm- Horsfall, (glycoprotéine excrétée de façon physiologique dans les urines, en milieu acide). Cette « sédimentation » tubulaire est aggravée par l'hypovolémie qui entraîne une concentration de la myoglobine au niveau tubulaire et une acidification du milieu tubulaire.
- **Inflammation rénale** : On observe également une inflammation rénale provoquée par l'hème de la myoglobine qui active l'endothélium et les polynucléaires neutrophiles avec la production locale de molécules pro-inflammatoires telles que NF-kB (nuclear factor-kappa) et l'IL-6 (Interleukine-6). Les lésions tubulaires oxydatives induites par la myoglobine entraînent également la sécrétion de chémokines qui provoquent la migration de cellules monocytaires au niveau rénal.
- La myoglobine entraîne alors une maturation de ces monocytes en macrophages dont le phénotype prédominant est M1.

- Ces macrophages M1 induisent une inflammation tubulaire prolongée par sécrétion d'IL-1 (Interleukine-1) et d'IL-12 (Interleukine-12) ainsi qu'une fibrose (sécrétion de fibronectine et de collagène).
- **L'hypovolémie** : résulte du "troisième espace" un afflux dans le tissu musculaire, provoqué par des anomalies électrolytiques cellulaires. Elle peut également être causée par une blessure par écrasement, due à des saignements externes et internes. Ce processus facilite l'épuisement de l'ATP disponible. L'hypovolémie dans les rhabdomyolyses étendues est comparable à celle qui se produit chez les patients présentant une hémorragie vasculaire majeure ou des brûlures étendues (>60% de la surface corporelle). Elle augmente le risque de lésion rénale aiguë (14).
- **L'hyperkaliémie** et l'hyperphosphatémie : résultent de la libération de potassium et de phosphore par les cellules musculaires endommagées. Les taux de potassium peuvent augmenter rapidement. L'hyperkaliémie est plus fréquente chez les patients présentant une lésion rénale aiguë oligurique (15).
- **L'hypocalcémie**, qui peut être extrême, survient dans les premiers jours en raison de la pénétration dans les myocytes altérés et à la fois du dépôt de sels de calcium dans les muscles dégradés et de la diminution de la réactivité osseuse à l'hormone. Pendant la phase de récupération, les taux de calcium sérique reviennent à la normale et peuvent remonter à des niveaux significativement élevés en raison de la libération de calcium par les muscles endommagés, d'une légère hyperparathyroïdie secondaire due à l'insuffisance rénale aiguë et d'une augmentation du calcitriol (1,25-dihydroxyvitamine D) (16 , 17).
- **Une hyperuricémie** sévère peut se développer en raison de la libération de purines par les cellules musculaires endommagées et de la réduction de l'excrétion urinaire en cas de lésion rénale aiguë (18).
- **L'acidose métabolique** est fréquente, et une augmentation du trou anionique peut être présente.
- **Coagulation intravasculaire disséminée** : Il arrive rarement qu'une rhabdomyolyse sévère soit associée au développement d'une coagulation intravasculaire disséminée due à la libération de thromboplastine et d'autres substances pro thrombotiques par le muscle endommagé
- **Un syndrome de loge.**

## II.9 Traitement :

Les principales questions relatives au traitement des patients atteints de rhabdomyolyse, qui sont abordées en détail séparément, comprennent :

- 1) La reconnaissance et la prise en charge des anomalies liquidiennes et électrolytiques, qui doivent être initiées indépendamment de la fonction rénale et qui peuvent prévenir les perturbations métaboliques graves et les lésions rénales aiguës.

2) Identification des causes spécifiques et utilisation de contre-mesures appropriées dirigées vers les événements déclencheurs, y compris l'arrêt des médicaments ou autres toxines qui peuvent être des facteurs étiologiques.

3) Prompte reconnaissance, évaluation et traitement du syndrome du compartiment chez les patients chez qui il est présent.

Les experts s'accordent à engager un traitement et une surveillance accrue pour des CPK >5000 U.l-1 (19). Aucun chiffre n'est avancé pour la myoglobine mais une valeur de 3 000 µg.l-1 paraît raisonnable.

➤ **Prise en charge de l'hypovolémie :**

Pour corriger l'hypovolémie, la perfusion d'un large volume de solutés est indispensable en limitant les apports de solutions contenant du potassium en première intention.

Le remplissage vasculaire doit être précoce afin de diminuer les risques de survenue d'une insuffisance rénale. L'expansion volémique doit commencer sur les lieux du traumatisme.

De récentes recommandations sur la prise en charge du crush syndrome proposent d'ailleurs après la phase pré-hospitalière un remplissage de 3 à 6 l.j-1 avec des quantités supérieures possibles uniquement sous couvert d'un monitoring. Ce dernier peut être effectué régulièrement par échographie cardiaque à la phase initiale par exemple (20).

Des volumes supérieurs à une dizaine de litres par jour pendant 48 à 72 heures sont parfois nécessaires, au prix d'une rétention hydro-sodée conséquente. Pour la surveillance précise de la diurèse, la pose d'une sonde urinaire est indispensable. Les objectifs recommandés par beaucoup d'auteurs sont une diurèse supérieure à 3 ml.kg-1h-1 (21).

➤ **Prise en charge de la myoglobinurie**

L'alcalinisation des urines et l'obtention d'une diurèse importante (effet de lavage et de dilution tubulaire de la myoglobine) sont primordiales jusqu'à la disparition de la myoglobinurie.

Un remplissage vasculaire « optimal » pourrait 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 (22 , 23).

En complément du remplissage vasculaire, certains auteurs recommandent la perfusion de bicarbonates afin d'alcaliniser les urines. 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. En effet, la lyse cellulaire va entraîner une hyperphosphorémie qui potentialise la migration intracellulaire du calcium.

L'administration d'acétazolamide (Diamox®) (lorsque le pH sanguin est supérieur à 7,5), permettrait en abaissant celui-ci, de limiter ces dépôts métastatiques phosphocalciques (24)

➤ **Diurèse forcée**

Après qu'on se soit assuré d'une volémie suffisante, et d'une surveillance clinique et paraclinique étroite, la clairance rénale de la myoglobine peut être améliorée grâce à une diurèse forcée (25). Une diurèse forcée peut être obtenue par l'utilisation des diurétiques classiques ou par diurèse osmotique (grâce au mannitol).

➤ **Traitement des troubles métaboliques : (26)**

▪ Hyperkaliémie

La prévention des accidents liés à l'hyperkaliémie commence par une surveillance cardiaque. Le contrôle de l'hyperkaliémie doit être précoce ; il se fait par les mesures habituelles à savoir l'alcalinisation du plasma (de 1 à 3 ml.kg<sup>-1</sup> de bicarbonates de sodium à 8,4 %), la diurèse forcée par des diurétiques de l'anse (cf. supra), la 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 à 3 minutes à renouveler du fait de la courte demi-vie (de 15 à 30 minutes). Cependant, l'hyperphosphatémie 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 auriculo-ventriculaire ; fibrillation ventriculaire ; convulsions ; spasme laryngé ; crampes musculaires ; paresthésies distales. En effet, l'apport de calcium favorise les dépôts phosphocalciques dans les tissus mous. Elle se corrige seule une fois la rhabdomyolyse est 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.

➤ **Traitement de l'insuffisance rénale aiguë :**

Les techniques classiques de dialyse rénale semblent avoir des capacités limitées d'épuration de la myoglobine.

L'épuration extra-rénale continue paraît plus prometteuse, des quantités importantes de myoglobine peuvent être éliminées par cette technique en cas d'insuffisance rénale aiguë anurique. L'hémofiltration à haut débit en utilisant des membranes hyperperméables semble être très efficace pour épurer la myoglobine plasmatique. Cette dernière est non recommandée chez un patient avec une fonction rénale normale pour l'épuration de la myoglobine seulement.

➤ **Traitement du syndrome des loges :**

Il paraît toutefois important de préciser que la réalisation précoce d'aponévrotomies de décharge est indispensable lors de l'apparition d'un syndrome des loges, afin d'éviter la pérennisation du cercle vicieux comprenant compression musculaire, œdème et ischémie.

L'établissement d'une perfusion musculaire suffisante permet parfois d'éviter l'aggravation des lésions.

➤ **Score McMahon :**

Le score de McMahon est un système de notation calculé à l'admission pour la prédiction du risque d'insuffisance rénale nécessitant une épuration extra-rénale (EER) ou de mortalité chez les patients atteints de rhabdomyolyse. Les variables incluses sont l'âge, le sexe, l'étiologie sous-jacente et les valeurs initiales de laboratoire (calcium, CK, phosphate et bicarbonate). L'avantage de ce système est qu'il nous permet de connaître le pronostic des patients sans attendre que les niveaux de CK augmentent au-dessus de 50 000 U/L avant le début du traitement. Un score de McMahon de 6 ou plus avait une sensibilité et une spécificité supérieures (86 % contre 83 % et 68 % contre 55 %, respectivement) qu'un niveau de CK > 50 000 U/L pour prédire le risque d'une EER. Un score de McMahon < 5 indique un risque de 2 à 3 % de besoin d'une EER ou de décès, tandis qu'un score > 10 indique un risque de 52 à 61,2 % d'EER ou de décès. Un score de 6 ou plus indique un risque de lésion rénale aiguë ou de dialyse (11).

### III Les marqueurs biologiques de la rhabdomyolyse :

#### III.1 CPK :

Créatine phosphokinase encore appelé créatine kinase (CK) est une enzyme intracellulaire essentielle au métabolisme musculaire, on trouve cette enzyme dans le cytosol ou les mitochondries des cellules musculaires. Elle catalyse la réaction de phosphorylation de la créatine par l'ATP en créatine phosphate : (27)

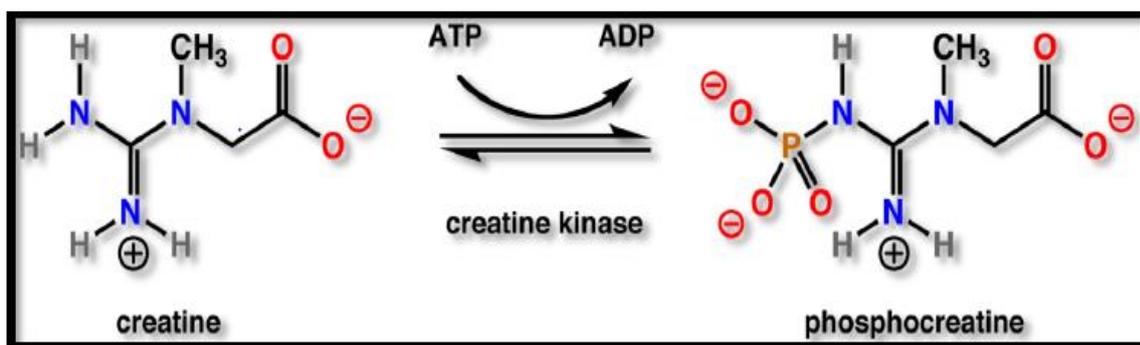


Figure 9: réaction de phosphorylation de la créatine.

Elles participent ainsi à la contraction musculaire par échange de phosphates dans les tissus. En effet lors d'un effort musculaire, la concentration d'ADP augmente très rapidement et la concentration d'ATP diminue parallèlement. Ceci déplace l'équilibre de la réaction (CK

catalyse la réaction inverse) avec un transfert du radical phosphoryl de la phosphocréatine vers l'ADP pour la convertir en ATP.

Cette régénération rapide de l'ATP permet de poursuivre l'effort musculaire pour une courte durée car en effet, d'autres voies énergétiques entrent rapidement en jeu telle que la voie du métabolisme anaérobie lactique (dégradation du glucose en acide lactique) puis le métabolisme aérobie (la respiration cellulaire).

Au repos, l'ADP formé par la réaction inverse est directement consommé par la mitochondrie pour produire de l'ATP et permet un équilibre (28).

La CK est présente dans de nombreux tissus de l'organisme majoritairement dans les muscles squelettiques et le muscle cardiaque.

On la retrouve aussi dans d'autres organes comme : le cerveau, le rein, le tractus gastro-intestinal (27).

La CK est une molécule de 360 acides aminés, formée d'un dimère de 2 sous-unités : M=( Muscular) muscle et B=(Brain) cerveau

Il existe 03 isoenzymes (variantes) issues de la combinaison de ces sous-unités : (29)

- La CK-BB (CK-1) qui se trouve en majorité dans le cerveau.
- La CK-MB (CK-2) qui se trouve en majorité dans les cellules myocardiques et en très faible proportion dans les muscles squelettiques.
- La CK-MM (CK-3) qui se trouve en majorité dans le muscle strié squelettique.
- Les isoenzymes CK-MM et CK-MB sont présentes dans le sérum à l'état physiologique (27).

**Tableau 1 les isoenzymes de la CK et leurs proportions sériques chez un sujet normal**

<b>Isoenzymes</b>	<b>Proportion sérique chez un sujet normal</b>
<b>CK-MM</b>	>95% de la CK totale
<b>CK-MB</b>	<5% de la CK totale
<b>CK-BB</b>	Indétectable

Les macro-CK sont d'autres formes d'isoenzymes dites « Atypiques » :

- La macro-CK de type 1 : est un complexe formé de CK-BB lié à une IgG (ou plus rarement de CK-MM lié à une IgA) dont la signification pathologique est mal connue.
- La macro-CK de type 2 : est constituée de CK mitochondriale polymérisée et se rencontre dans certaines néoplasies.

La CK sérique est certainement le test biologique le plus utile en pathologie musculaire, et on peut ainsi se contenter du seul dosage des CK pour le diagnostic ou le suivi d'une pathologie

musculaire.

### ❖ **Recommandations pré analytique : (30)**

#### ✓ **Echantillon :**

Dosage de préférence sur sérum, possible sur plasma hépariné, après centrifugation du sang total obtenu par ponction veineuse. L'héparine, l'EDTA peuvent induire des réactions parasites avec certaines techniques de dosage.

#### ✓ **Prélèvement :**

Le prélèvement s'effectue par une ponction veineuse en générale au pli du coude. Ce prélèvement sera effectué chez un patient de préférence à jeun.

Le prélèvement doit être effectué chez un patient au repos n'ayant pas fait d'effort violent depuis 48 heures. Dosage de la CK couplé à celui de la troponine et /ou de la myoglobine pour le diagnostic d'infarctus du myocarde. Dosage de la CK couplé à celui des transaminases pour une pathologie musculaire.

#### ✓ **Particularités :**

La CK est une enzyme instable qui perd rapidement son activité lors de la conservation. L'inactivation de la CK est due à l'oxydation des groupements sulfhydryle au niveau de son site actif.

Cette inactivation est réversible en présence de groupement thiols. Les méthodes optimisées préconisent l'addition d'EDTA et de N acétylcystéine qui permettent de restaurer l'activité CK même après conservation 1 semaine à +4°C.

Les prélèvements hémolysés sont à éviter, même si les globules rouges ne contiennent pas de CK.

En effet, la lyse provoque la libération de métabolites comme l'ATP, le glucose6P et de l'adenylate kinase, qui peuvent interférer sur les réactions auxiliaires utilisées pour le dosage de la CK.

Interférence possible en cas d'hyperbilirubinémie

#### ✓ **Transmission :**

Conservation à l'abri de l'air et de la lumière.

Inactivation de l'enzyme même à +4°C, réversible en présence de groupements thiols, ajoutés avant conservation ou lors du dosage.

Dans ces conditions, stabilité : 10 jours à +4°C.

### ❖ **Méthode de dosage :**

**De la CK totale :** la détermination de l'activité CK sérique totale se fait par cinétique enzymatique. Le principe utilise la déphosphorylation de la créatine phosphate couplée à d'autres réactions auxiliaires aboutissant à la formation de NADPH : (31)



La mesure de la production de NADPH par minute (c'est-à-dire la vitesse de formation de NADPH) se fait par spectrophotométrie à 340 nm, elle est proportionnelle à la concentration catalytique en CK présente dans l'échantillon testé. La technique de référence est proposée par l'International Federation of Clinical Chemistry (IFCC). Toutes les techniques commercialisées sont automatisées et utilisent des réactifs prêts à l'emploi.

**Séparation des isoenzymes :** elle se fait par électrophorèse sur gel d'agarose à pH alcalin avec révélation colorimétrique des fractions. Elle permet la révélation des isoenzyme physiologiques (CK-MM et CK-MB), mais également d'isoenzymes atypiques de type macro-CK. La macro CK de type 1 se repère par sa migration électrophorétique située entre la bande CK-MB et la bande CKMM, tandis que la macro-CK de type 2 se retrouve au niveau de la CK-MM.

**Dosage des isoenzymes :** le dosage de la CKMB par technique d'immuno-inhibition est de moins en moins utilisé car il est peu sensible et ininterprétable quand le sérum renferme des formes atypiques de CK (isoenzyme BB et macro-CK). Il est remplacé par une méthode immunométrique pondérale automatisable, beaucoup plus sensible, où l'activité de la CK-MB est quantifiée en masse de protéines et exprimée en µg/l. Le dosage de la CK-BB est possible et se fait par immunoradiométrie.

**Dosage des isoformes de la CK-MB et de la CK-MM :** il se fait par séparation électrophorétique sur gel d'agarose à haut voltage (900V) avec révélation enzymatique et quantification en fluorescence. Le résultat, rapide, est obtenu en 30 minutes (27).

❖ **Valeurs de référence :**

**Ck totale :** les valeurs de référence varient selon les conditions expérimentales utilisées (32).

Tableau 2 les valeurs de référence de la créatine kinase

Température de réaction	Homme (U/L)	Femme (U/L)
25 c°	10-65	7-55
30 c°	15-105	10-80
37 c°	38-174	26-140

## Isoenzyme CK-MB : (27)

Tableau 3 activité enzymatique et dosage immunométrique de CK-MB

CK-MB activité enzymatique	10-20 U/l
Ck-MB dosage immunométrique	Inférieure à 2 microgramme/l

### ❖ Variations physiopathologiques :

#### ✓ Variations physiologique :

La CPK présente dans le sérum provient essentiellement du muscle et sa concentration dépend d'une série de variables physiologiques : (27)

- **Sexe** : la CK est plus faible chez la femme que chez l'homme, en liaison avec différence de masse musculaire.
- **Age** : augmentation de la CK chez le nouveau-né jusqu'à 1 an. chez l'enfant, la CK est plus élevée que chez l'adulte car il souvent une activité physique supérieure.
- **Race** : la CK totale est plus élevée chez les sujets noirs ou caucasiens.
- **Activité physique** : il est responsable d'une élévation de la concentration de CK pouvant aller jusqu'à 50% de sa valeur avec un retour à la normale dans les 3 jours qui suivent l'effort. A l'inverse, la CK peut diminuer chez un sujet dont la masse musculaire est faible : personnes âgées ou alitées, états cachectiques et dans certaines pathologies invalidantes.
- **Grossesse** : la CK diminue pendant la grossesse.
- **Médicaments** : ils peuvent augmenter la concentration de CK s'ils sont administrés par voie intra-musculaire.

#### ✓ Variations pathologiques :

Les tissus musculaires cardiaques et squelettiques sont riches en CK, tout processus pathologique perturbant l'intégrité de ces tissus provoque une augmentation de la CK (33).

- Au cours des maladies musculaires :  
Un traumatisme musculaire (injection intramusculaire) peut conduire à une augmentation passagère et importante de CK (33).  
Elle augmente dans les dystrophies musculaires progressives, les myopathies congénitales, les rhabdomyolyses et dans les autres types de maladies musculaires (polymyosite, dermatomyosite) (34).
- Au cours des maladies cardiaques :

La CK sérique augmente dans les syndromes coronariens aigus en particulier dans l'IDM. Elle s'élève entre 3 à 8 heures après le commencement de la douleur.

Le dosage de la CK-MB est préférable à celui de la CK totale en raison de sa spécificité cardiaque supérieure.

Il permet un diagnostic précoce et un suivi de l'évolution de la nécrose myocardique ; il est toutefois moins utilisé depuis la mise à disposition des dosages de troponines (27).

- Autres causes :
  - Certaines pathologies du SNC (traumatismes crâniens, méningite) : l'élévation de la fraction BB
  - L'hypothyroïdie : l'élévation de fraction MM
  - Certains cancers (neuroblastome, adénocarcinome...).
  - Divers médicaments, grossesse et accouchement (33).

### III.2 Myoglobine :

Parmi les molécules libérées dans le sang au cours de la rhabdomyolyse figure la myoglobine. La myoglobine est une protéine de structure de la cellule musculaire squelettique et myocardique. Elle assure une fonction de transfert et de stockage de l'oxygène dans ces tissus.

C'est une petite molécule de 17,8 KDa présente en grande quantité dans le muscle squelettique.

Elle est rapidement éliminée par le rein (demi vie courte de 6h) car capable de passer au travers de la membrane basale glomérulaire (inférieur à 65 KDa).

En raison de son élimination rapide par le rein, elle n'est pas un marqueur de diagnostic rétrospectif : en l'absence de complication, des valeurs normales peuvent être observées 24 heures après l'infarctus ou la lyse musculaire.

La myoglobine est constituée d'une chaîne de polypeptides de 154 acides aminés qui forment 8 hélices alpha entourant un résidu hémique central qui peut lier l'oxygène, le monoxyde de carbone (CO) ou le monoxyde d'azote (NO). L'atome de fer central sous forme ferreux  $Fe^{2+}$  participe au transport de l'oxygène (35).

Elle est libérée dans le plasma suite à la nécrose des myocytes. La myoglobinurie est détectée dans les urines seulement lorsque le seuil de 0,5 à 1,5 mg/dl de myoglobine est dépassé. Elle est visible macroscopiquement sous forme d'urine rouge pourpre lorsque le taux de myoglobine atteint 100 mg/dl car la quantité de myoglobine libérée dépasse alors les capacités de fixation aux protéines plasmatiques. Par conséquent, tous les cas de rhabdomyolyse ne sont pas associés à la myoglobinurie.

Aussi la myoglobine peut être détectée dans les urines par une simple bandelette à l'orthotoluidine (36, 37). La myoglobine exerce une toxicité directe sur le tubule proximal. Normalement réabsorbée par endocytose dans le tubule proximal. La myoglobine en excès s'accumule progressivement dans la lumière tubulaire.

L'accumulation de myoglobine dans les tubules rénaux mène à une précipitation de la myoglobine qui obstrue les tubules distaux après liaison avec la protéine Tamm-Horsfall. L'obstruction tubulaire distale favorise la stagnation de la myoglobine au contact du tubule proximal et donc entretient la toxicité directe de la myoglobine sur les cellules tubulaires (radicaux libres).

Enfin, ces phénomènes sont amplifiés au cours de l'hypovolémie puisque l'hypoperfusion rénale majore l'acidose tubulaire qui favorise la précipitation de la myoglobine (38).

### ❖ **Recommandations pré analytiques : (30)**

#### ✓ **Echantillon :**

Dosage sur sérum, ou sur plasma après centrifugation du sang total obtenu par ponction veineuse.

Les sels d'héparine ou l'EDTA sont les anticoagulants de choix à utiliser.

#### ✓ **Prélèvement :**

Deux prélèvements consécutifs, avec 1 à 3 heures d'intervalle, sont nécessaires pour exclure un diagnostic d'infarctus en cas de douleur thoracique associée à une valeur inférieure à la valeur seuil.

#### ✓ **Particularités :**

Possibilité d'interférence des prélèvements hémolysés ou surtout lipémiques à déterminer pour chaque système de dosage

#### ✓ **Transmission :**

Paramètre d'urgence

Centrifugation dans les 2 heures qui suivent le prélèvement

Conservation à l'abri de l'air, sur sérum ou plasma :

- 8h à température ambiante,
- 48h à + 4°C, plusieurs mois à -20°C.
- 

### ❖ **Méthodes de dosage :**

Tests quantitatifs : méthodes immunoturbidimétrique, immunonéphélométriques ou immunoenzymatique de type ELISA (39).

Détermination par temps fixé de la concentration en myoglobine par la mesure photométrique de la réaction antigène – anticorps entre les anticorps anti-myoglobine humaine portés par des particules de latex et la myoglobine présente dans l'échantillon (38).

### ❖ **Valeurs de référence :**

Chez des sujets indemnes d'affection musculaire ou cardiaque, la concentration sérique de

myoglobine est  $< 90\mu\text{g} / \text{l}$  ; elle est légèrement plus élevée chez l'homme (39).

### ❖ Variations physiopathologiques :

Le taux de la myoglobine augmente en cas de :

- ✓ Pathologie cardiaque : angor, péricardite, chirurgie cardiaque (39).
- ✓ Myopathies comme les dystrophies musculaires et les myosites (40).
- ✓ Les ischémies musculaires (40).
- ✓ Insuffisance rénale (41).
- ✓ Rhabdomyolyse (40).
- ✓ Syndrome d'écrasement musculaire (crush-syndrom) (39).
- ✓ Injection intramusculaire (39).

### III.3 Aldolase :

Est une enzyme qui aide à transformer le glucose en énergie (glycolyse). On trouve cette enzyme un peu partout dans l'organisme.

Il existe trois formes différentes d'aldolase, c'est -à-dire trois iso-enzymes qui sont spécifiques d'un tissu. :

- L'aldolase A (dite musculaire) est prépondérante dans le cœur et les muscles striés. Sa concentration sérique s'élève surtout en présence d'une souffrance musculaire (myopathie) mais de façon moins spécifique que les CPK.
- L'aldolase B (dite hépatique) est prépondérante dans le foie, mais aussi à des taux moindres dans le cortex, rein et l'intestin grêle. Sa concentration sérique s'élève dans les atteintes hépatiques sévères (cancers hépatocellulaires, cirrhoses).
- L'aldolase C (dite cérébrale) est localisée dans le cerveau et autres tissus nerveux, les globules blancs, les muscles lisses et les tissus fœtaux (42).

Enzyme de la famille des lyases, catalysant la scission du fructose -1 ,6- biphosphate en deux trioses phosphates :

Le 3-phospho-D-glycéraldéhyde et le phospho -dihydroxy-acétone (33).

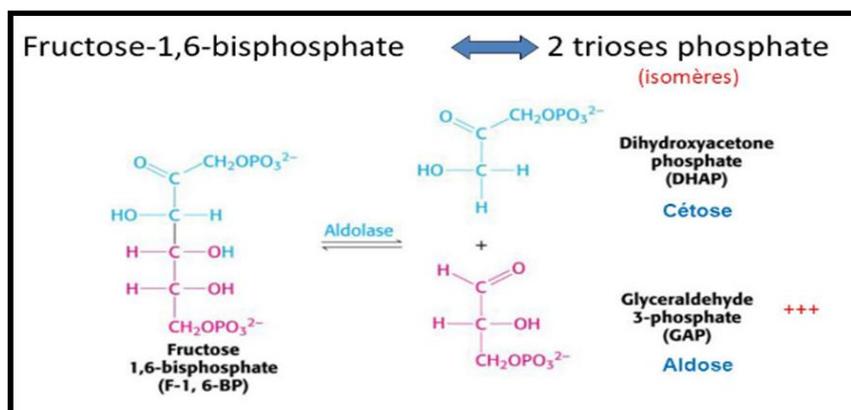


Figure 10: réaction de scission du fructose-1,6-diphosphate par aldolase.

L'enzyme se nomme plus exactement : fructose -1 ,6- biphosphatealdolase (il existe plusieurs autres aldolases).

Un dosage d'aldolase sérique ou plasmatique est prescrit pour diagnostiquer ou bien suivre l'évolution de diverses situations cliniques en lien avec des désordres musculaires. Ce test a été partiellement supplanté par une autre enzyme : la CK (créatine kinase) qui est un indicateur plus spécifique d'une souffrance musculaire. Elle n'est pas toujours corrélée à l'activité CK sérique.

#### ❖ **Recommandations pré analytique : (30)**

##### ✓ **Echantillon :**

Prélèvement de sang capillaire ou sang veineux Sérum ou plasma obtenu par centrifugation du sang total recueilli avec ou sans anticoagulant (héparine, oxalate, EDTA).

##### ✓ **Prélèvement :**

Il n'existe pas de variation en fonction du jeûne ou du cycle nyctéméral.

A noter qu'il faut effectuer le prélèvement sanguin après 30 minutes de repos afin d'éviter les interférences liées à l'activité musculaire. il faut également éviter toute hémolyse car les globules rouges sont très riches en aldolase.

##### ✓ **Particularités :**

L'hémolyse interfère ; l'activité de l'aldolase intra globulaire est 10 à 20 fois supérieure à celle de l'aldolase sérique.

##### ✓ **Transmission :**

Conservation sur plasma ou sérum à température ambiante ou à + 4°C pendant 48 heures ; une semaine à -20°C.

#### ❖ **Méthode de dosage : spectrophotométrie (43).**

#### ❖ **Valeurs de référence :**

chez l'adulte : l'aldolase plasmatique (ou sérique) : 2 à 7.6 U/l ( technique à 37c° ) ; aldolase érythrocytaire : 2.33 à 4.05 UI/g d'hémoglobine (méthode recommandée par l'International Council for Standardization in Haematology) (43).

#### ❖ **Variations physiopathologiques : (43)**

##### ✓ **Variations physiologiques :**

L'aldolase plasmatique varie en fonction de l'âge .chez le nouveau-né, les valeurs de référence sont environ deux fois plus élevées que celles de l'adulte.

Elles augmentent chez l'enfant, puis diminuent selon une courbe hyperbolique pour atteindre les valeurs de l'adulte vers l'âge de 17 à 20 ans. A titre indicatif : valeurs de référence avant 3 ans : 10 à 25 U/l ; de 3 à 20ans : 3 à 15 U/l.

✓ **Variations pathologiques :**

D'une manière générale, l'activité de l'aldolase dans le plasma s'élève dans toutes les situations de souffrance cellulaire aigue.

Pathologies du muscle squelettique : comme la CK, l'aldolase s'élève précocement et de manière importante (jusqu'à 50 fois la limite supérieure de l'intervalle de référence) au cours des dystrophies musculaires progressives (la myopathie du Duchenne est la plus fréquente et la plus grave de ces affections), ainsi qu'au cours du tétanos, des glycoses musculaires, des dermatomyosites et polymyosites.

En revanche, l'activité de l'aldolase est normale (comme celle de la CK) au cours de la sclérose en plaques, de la poliomyélite ou d'autres affections musculaires d'origine neurologique.

Pathologies hépatiques : hépatomes, hépatites virales aiguës (augmentation de 7 à 20 fois la limite supérieure de l'intervalle des valeurs de référence, parallèle à celle de l'ALAT) ; normalisation en 15 à 20 jours. NB : l'aldolase plasmatique est normale dans les hépatites chroniques, les cirrhoses ou les cholestases.

Pathologies cardiaques : augmentation de l'aldolase au cours de l'infarctus du myocarde (parallèle à celle de l'ASAT) et des affections myocardiques en général.

Autres pathologies : hypercorticismes, trichinose, cancers de la prostate, du sein du col de l'utérus, de l'estomac, du colon, de l'œsophage..., mélanome malin, hypothyroïdie pancréatite aigüe, anémie mégalo-blastique (10 à 13 fois la limite supérieure des valeurs de référence).

NB : l'activité de l'aldolase érythrocytaire augmente chez les personnes ayant une anémie régénérative.

### III.4 Lactate déshydrogénase (LDH) :

La lactate déshydrogénase, mieux connue sous le nom de LDH, est une enzyme importante dans le métabolisme des sucres, la transformation des sucres en énergie, afin que les cellules puissent les utiliser.

On la retrouve dans la plupart des tissus (myocarde, foie, rein, cerveau, muscle strié) et des cellules sanguines (essentiellement lignées érythrocytaires et myélocytaires).

La LDH catalyse la transformation réversible du pyruvate en lactate et inversement en présence de NAD<sup>+</sup>/NADH.

- En milieu aérobie, elle catalyse la transformation du lactate en pyruvate qui entre dans la néoglycogénèse.

- En milieu anaérobie, elle participe à la glycolyse en hydrolysant le glucose (pyruvate) en lactate (44).

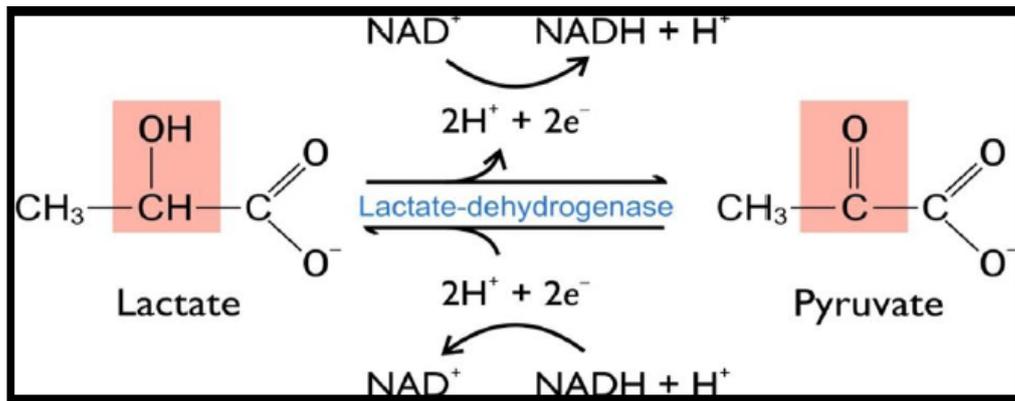


Figure 11: réaction de transformation du lactate en pyruvate par la LDH.

L'enzyme lactate déshydrogénase (LDH) s'agit d'un tétramère de 135 KDa composé de deux types de sous-unités :

H (Heart ) cœur et/ou M (muscular) muscle.

La composition en sous-unités définit cinq isoenzymes dont la répartition tissulaire est spécifique (44).

Tableau 4 La composition en sous-unités des isoenzymes de LDH et leurs répartition tissulaire

Isoenzymes	Sous-unités	Tissus/cellules
LDH-1	HHHH	Le cœur, les reins et les globules rouges.
LDH-2	HHHM	
LDH-3	HHMM	Les plaquettes, le tissu lymphoïde, le poumon et les tissus néoplasiques.
LDH-4	HMMM	Le foie, les muscles squelettiques et dans de nombreuses tissus néoplasiques.
LDH-5	MMMM	

L'alpha-hydroxy-butyrate déshydrogénase (HBDH) correspond à l'activité de plusieurs isoenzymes LDH (essentiellement la LDH-1).

L'HBDH est retrouvée en concentration importante dans les hématies et le tissu myocardique. Sa mesure a été proposée comme marqueur tardif de l'infarctus de myocarde (45).

La LDH étant une enzyme intra-cellulaire elle est relarguée dans la circulation sanguin en cas de lyse cellulaire ou d'altération tissulaire .elle est utilisé pour contrôler le dommage causé par un traumatisme musculaire ou une lésion, elle peut être combinée avec d'autres test, comme test de dépistage lorsque le médecin suspecte certains types de dommages

cellulaires ou tissulaires (44).

### ❖ **Recommandations pré analytique : (30)**

#### ✓ **Echantillon :**

Sérum ou plasma obtenu à partir de sang veineux, recueilli sans anticoagulant ou en présence d'un sel d'héparine, seul additif recommandé.

Les prélèvements capillaires sont à proscrire (LDH 2 fois plus élevée)

#### ✓ **Prélèvement :**

Eviter la pose prolongée du garrot, en cas de difficulté de prélèvement le résultat risque de ne pas être interprétable.

Variations comme pour toute protéine en fonction de la position du sujet, debout, couché, de la stase veineuse... Ces variations sont sans incidence clinique.

#### ✓ **Particularités :**

Exclure tout prélèvement présentant une trace d'hémolyse en raison de la présence de cette enzyme au niveau érythrocytaire, en quantité importante, (LDH globulaire/ LDH sérique =150)

#### ✓ **Transmission :**

Plasma ou sérum, rapidement décanté, non hémolysé, conservation 5 jours à 20-25°C

Les LDH sont sensibles au froid ; les isoenzymes 4 et 5 sont les plus labiles et leur activité disparaît après une nuit à -20°C (4). Toute congélation est donc déconseillée. La conservation

à +4°C est possible 24 à 48 heures.

### ❖ **Méthode de dosage : (40)**

Les dosages de LDH et de HBDH sont enzymatiques à 340 nm en mesurant la formation ou la consommation de NADH, H<sup>+</sup> (en fonction du pH).

La distinction des isoenzymes se fait par électrophorèse sur gel d'agarose.

La révélation se fait par consommation, tout d'abord, des substrats NAD et pyruvate, puis par réduction du tétrazolium. Les isoenzymes ont été classées par ordre de mobilité électrophorétique (proximité de l'anode : LDH-1).

Des réactions immunologiques ont été proposées pour mesurer spécifiquement la concentration en LDH-1.

Cette isoenzyme a la particularité d'être thermostable à 65 °C pendant 30 minutes contrairement aux autres isoenzymes (45).

### ❖ **Valeurs de référence : (40)**

Pour les adultes, la concentration sérique en LDH varie selon les réactifs proposés. Par exemple, dans le sens réactionnel Pyruvate à Lactate : entre 100 et 190 U/l.

La répartition des isoenzymes est la suivante :

Tableau 5 valeurs de références des isoenzymes de LDH

Isoenzyme	% sérique
LDH-1	17-27%
LDH-2	27-37%
LDH-3	18-25%
LDH-4	9-15%
LDH-5	8-20%

Le ratio LDH-1/LDH-2 est normalement inférieur à 0,8.

Le ratio LDH/HBDH est compris entre 1,2 et 1,6. Ces ratios sont modifiés en cas d'infarctus du myocarde (augmentation pour LDH-1/LDH-2 et baisse pour LDH/HBDH) (44).

❖ **Variations physiopathologiques :**

✓ **Variations physiologiques ou iatrogènes :**

La concentration sérique en LDH est en général plus élevée chez les enfants et rejoint celle des adultes à l'adolescence :

- nouveau-nés ≤ 1 semaine : 4 à 6 fois les valeurs de référence chez l'adulte ;
- nourrissons de 1 semaine à 1 mois : 3 à 4 fois les valeurs de l'adulte ;
- de 1 mois à 3 ans : 2 à 3 fois les valeurs de l'adulte ;
- enfants 4 à 13 ans : 1,5 à 2 fois les valeurs de l'adulte.

La concentration sérique de la LDH est élevée au troisième trimestre de la grossesse (+ 20 à 25 %). En post-partum, elle est augmentée de 15 à 30 %.

L'activité physique récente peut augmenter transitoirement les concentrations en LDH, particulièrement LDH-1, 2, et 5 (en cas d'effort violent, jusqu'à + 30 à 45 %). Toute maladie hémolytique entraîne une augmentation des concentrations de LDH-1 et LDH-2.

Certains médicaments ou substances peuvent faire varier la concentration sérique en LDH : augmentation avec l'alcool, l'aspirine, les fibrates, les anesthésiques, les anti-épileptiques ; baisse avec l'acide ascorbique.

Les patients ayant une prothèse cardiovasculaire mécanique ont une concentration sérique constamment élevée (44).

✓ **Variations pathologiques :**

• **Au cours des maladies musculaires :**

Les concentrations sériques de LDH et de HBDH s'élèvent en cas d'atteinte de l'intégrité des cellules musculaires, en cas de dystrophie musculaire et de traumatisme. Cette augmentation de concentration (en général LDH-5) est accompagnée d'une élévation des

concentrations sériques en CPK.

Dans la myopathie de Duchenne, on observe une augmentation des isoenzymes LDH-1 à LDH-3 (il n'y a pas d'isoenzyme LDH-5) (44).

- Au cours des désordres hématologiques :  
La plus forte augmentation de la LDH s'observe au cours des anémies pernicieuses et mégaloblastiques. Dans ces cas, le retour à la normalité de la LDH constitue un indice sensible de l'efficacité du traitement.  
Une augmentation de la LDH est aussi observée au cours des poussées aiguës d'une anémie hémolytique. (4).
- Au cours des myopathies :  
Certaines maladies musculaires peuvent s'accompagner d'une augmentation de la LDH comme les dystrophies musculaires, les polymyosites et les traumatismes musculaires. Au cours des cancers (4).
- Au cours des pathologies cardiovasculaires :  
Les LDH augmentent dans l'infarctus du myocarde, surtout les 24 premières heures. Elles restent à un taux élevé pendant 7 à 10 jours, le maximum étant atteint entre le 2<sup>e</sup> et le 3<sup>e</sup> jour après le début de l'infarctus. Cette augmentation concerne principalement la LDH-1.

NB : en cas d'angor, la concentration en LDH n'est pas affectée (44).

- Au cours des pathologies pulmonaires :  
Les concentrations sériques en LDH s'élèvent en cas d'atteinte du système pulmonaire : embolie pulmonaire, infarctus pulmonaire, pneumonie. En général, la maladie pulmonaire sollicitant les muscles squelettiques est plus souvent associée à l'augmentation de l'isoenzyme LDH-5. En cas d'embolie pulmonaire, il y a augmentation de la concentration sérique de LDH (spécifiquement LDH-2 et LDH-3) sans augmentation des CPK ou des ASAT (44).
- Au cours des pathologies hépatiques:  
Les maladies associées à une cytolyse hépatique peuvent provoquer une hausse de la concentration sérique en LDH : hépatite, cirrhose active, hépatocarcinome, atteinte hépatique de la mononucléose infectieuse. En cas d'hépatite virale, l'augmentation de la LDH est modérée (44).
- Au cours des pathologies rénales :  
Les atteintes du parenchyme rénal sont également à l'origine d'une élévation des concentrations en LDH (LDH-3, LDH-4, et LDH-5). Il peut s'agir d'une glomérulonéphrite, d'un syndrome néphrotique, d'une nécrose tubulaire aiguë (44).

## III.5 Les transaminases :

### III.5.1 Aspartate amino-transférase (ASAT) ou transaminase glutaminique oxaloacétique (TGO) :

Distribuée dans divers tissus mais particulièrement répandue dans le cœur, le foie, les muscles squelettiques et les reins. Elle est localisée dans le cytosol (20%) et dans les mitochondries (80%) (34) (46)

Elle catalyse la réaction de transfert d'un groupe amine de l'acide aspartique à l'acide  $\alpha$ -cétoglutarique (4).

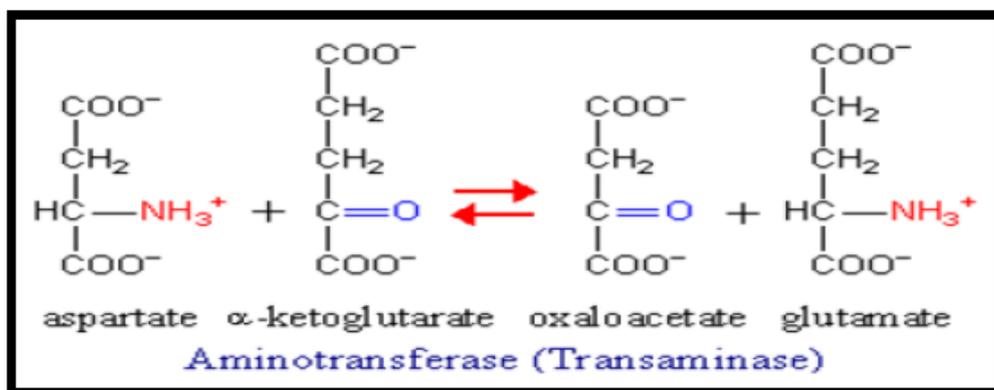


Figure 12: réaction du transfert d'un groupe amine de l'acide aspartique à l'acide alpha-cétoglutarique.

#### ✓ Variations pathologiques :

Au cours des pathologies cardiaques : ASAT/ALAT > 1, Seule ASAT augmente (6h après un infarctus, maximum 36 à 48h, revient à la normale en 5 à 6 jours) (47).

#### ✓ En pathologies musculaires :

Certaines myopathies et principalement la dystrophie musculaire progressive type Duchenne et dermatomyosite provoquent une élévation de l'ASAT jusqu'à 100 à 200 fois la normale (33, 48)

#### • En pathologies hépatiques : ASAT/ALAT < 1

L'ASAT suit l'évolution de l'ALAT mais dans le cas du cancer primaire ou secondaire du foie il y a majoration souvent modérée des transaminases et l'augmentation porte alors davantage sur l'ASAT (47).

#### • Autres cas :

Certaines maladies parasitaires (trichinose).

Prise des médicaments.

L'alcool et l'exercice physique (48).

✓ **Méthode de dosage :**

Dosage cinétique de l'activité aspartateamino-transférase.

L-Aspartate + 2-Oxoglutarate  $\longrightarrow$  Oxalacetate + L-Glutamate. (E : ASAT).

Oxaloacétate + NADH + H<sup>+</sup>  $\longrightarrow$  malate + NAD<sup>+</sup> + H<sub>2</sub>O

(E : Malate déshydrogénase).

La diminution de l'absorbance à 340 nm est directement proportionnelle à l'activité de l'ASAT dans l'échantillon.

✓ **Valeurs de référence : (49)**

Tableau 6 Valeurs de référence de l'ASAT

U/l	25 c°	30 c°	37 c°
Hommes	15	21	31
Femmes	18	25	35

### III.5.2 Alanine amino-transférase (ALAT) ou transaminase glutamique pyruvique (TGP) :

Se trouve principalement dans le cytosol au niveau du foie et des reins et en plus faible quantité dans les cellules musculaires striés et les érythrocytes.

Elle catalyse la réaction de transfert d'un groupe amine de l'alanine à l'acide α - cétooglutarique. (50)

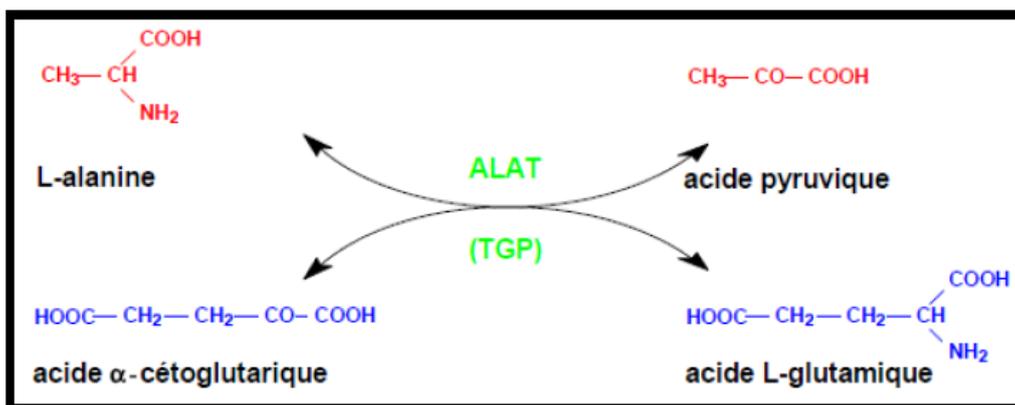


Figure 13: réaction de transfert d'un groupe amine de l'alanine à alpha-cétooglutarique.

✓ **Variations pathologiques :**

- En pathologie cardiaques :  
ALAT augmente plus tardivement (5 à 6 jours) à cause d'une souffrance hépatique (diminution du débit sanguin selon l'étendue de l'infarctus) (51)
- En pathologies hépatiques ALAT/ASAT > 1

- Hépatite virale aiguë : l'activité des transaminases est maximale dès l'apparition de la jaunisse puis décroît progressivement.
- Hépatite médicamenteuse et toxique
- L'obstruction des voies biliaires
- Une atteinte alcoolique (cirrhose, hépatite) : l'ALAT peut diminuer par déficit en vitamine B6
- Des tumeurs hépatiques primaires ou secondaires
- En pathologies musculaires ALAT/ASAT < 1 :  
En cas de cytolyse musculaires la TGP suit l'évolution de la TGO (48).

✓ **Méthode de dosage :**

Dosage cinétique de l'activité alanine amino-transférase.

L-Alanine + 2-oxoglutarate  $\xrightarrow{\hspace{1cm}}$  Pyruvate + L-Glutamate (E : ALAT).

Pyruvate + NADH + H<sup>+</sup>  $\xrightarrow{\hspace{1cm}}$  Lactate + NAD<sup>+</sup> + H<sub>2</sub>O (E : LDH).

La diminution de l'absorbance à 340 nm est directement proportionnelle à l'activité de l'ALAT.

✓ **Valeurs de référence :**

**Tableau 7 valeurs de références de l'ALAT**

U/l	25 c°	30 c°	37 c°
Hommes	22	30	45
Femmes	17	23	35

✓ **Recommandations pré analytique (30)**

• **Echantillon :**

Sérum ou plasma obtenu à partir de sang veineux, recueilli sans anticoagulant ou en présence d'un sel d'héparine ou d'EDTA.

Le citrate est inhibiteur.

• **Prélèvement :**

Variations comme pour toute protéine en fonction de la position du sujet, debout, couché, de la stase veineuse... Ces variations sont sans incidence clinique.

• **Particularités :**

Eviter l'hémolyse surtout pour l'ASAT en raison de la présence de ces enzymes au niveau érythrocytaire, en quantité relativement importante, (ASAT globulaire/ ASAT sérique = 15 ; ALAT globulaire / ALAT Sérique = 7)

L'ASAT et l'ALAT sont en général dosées simultanément, l'évolution de leur rapport à un intérêt pronostic certain.

• **Transmission :**

Sur plasma ou sérum, décanté, non hémolysé, conservation : 48 heures à 25°C et 1 semaine à +4°C.

## IV Les marqueurs biologiques et la rhabdomyolyse :

### IV.1 CPK :

La rhabdomyolyse est définie par une élévation des CPK de plus de 5 fois la normale (soit environ 1000 UI/L) (52). Elle est modérée pour 7000 UI/L et sévère quand le chiffre dépasse 16000 UI/L avec un risque important d'insuffisance rénale. Lors des grands traumatismes du bassin et des membres inférieurs, des taux dépassant plusieurs centaines de mille UI/L ne sont pas exceptionnels.

L'élévation de la concentration sérique de créatine phospho-kinase (fraction MM des CPK) suffit à affirmer le diagnostic (5).

La fraction MB, considérée comme spécifiquement myocardique, peut également être élevée au cours d'une rhabdomyolyse importante (54).

L'élévation des CPK se fait dans les 2 à 12 heures qui suivent le début de l'atteinte musculaire avec un pic dans les 24 à 72 heures qui suivent, et une diminution dans les 3 à 5 jours après l'arrêt de l'agression du muscle, leur demi-vie est longue : 36 à 48 heures (52). Les CPK sont toujours recommandées comme le marqueur le plus utile pour le diagnostic, l'évaluation de la sévérité des lésions musculaires et le suivi de rhabdomyolyse du fait de sa libération retardée dans le plasma.

La raison évoquée est que la demi-vie des CPK est plus longue, exposant moins au risque de manquer le diagnostic (55).

L'hyperCKémie idiopathique : un diagnostic d'élimination

L'hyperCKémie idiopathique se définit par une élévation persistante du taux plasmatique de créatine kinase sans manifestation clinique, sans cause précise, électromyographique ni histologique, il fera penser à la possibilité : (56)

- ✓ D'une anomalie génétique (mutation du gène cavéoline 3)  
Dans ce contexte, vérifier le taux de créatine kinase plasmatique chez d'autres membres de la famille peut s'avérer utile car l'hyperCKémie idiopathique a parfois un caractère familial
- ✓ De Macro-CPK c'est-à-dire de la liaison de la CPK avec une macro-molécule sérique qui provoque une augmentation artéfactuelle de l'activité enzymatique.

Les macro-CPK (Tableau 8) : Elles sont une des causes de fausses élévations de l'activité enzymatique CPK-MB (1 % des patients). En pratique, la fraction MB dépasse l'activité CK totale. Leur activité enzymatique atypique est détectée par immunoelectrophorèse et on distingue les macro-CK(MCK) de type 1 et de type 2. Les macro-CK de type 1 sont un complexe circulant associant une immunoglobuline (le plus souvent une IgG, ou quelquefois une IgA) et l'isoenzyme CK-BB ou MM. Son augmentation est source d'erreur lors des diagnostics en phase aiguë d'infarctus du myocarde. Il peut être présent chez des sujets sains. Les macro-CK de type 2 sont un complexe oligomérique de CK d'origine mitochondriale. Leur migration en électrophorèse est proche de la CPK-MM (Tableau 8).

Tableau 8 fausses élévation des CPK

Macro-CPK de type 1	Macro-CPK de type 2
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Complications cardiovasculaires</li> <li>• Mauvaises conditions de vie</li> <li>• Formes familiales</li> <li>• Myopathies hypokaliémiques</li> <li>• Maladies de Kawasaki</li> <li>• Carcinomes prostatiques</li> <li>• Colites ulcérées</li> <li>• Déficits en carnitine-palmityl-transférase</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lésions myocardiques chez l'enfant</li> <li>• Cancers colique, prostatique, hépatique le plus souvent en phase métastatique.</li> </ul>

## IV.2 La myoglobinurie :

La myoglobinurie ne peut être détectée qu'en présence d'une rhabdomyolyse, mais celle-ci n'est pas nécessairement associée avec une myoglobinurie visible.

La myoglobine entraîne une modification de la coloration des urines mais pas du plasma (57).

Elle est détectée dans les urines quand sa concentration plasmatique dépasse 1.5 mg/dl et elle donne une coloration rouge brun aux urines quand sa concentration urinaire dépasse 100 mg/dl. La myoglobine peut être détectée dans les urines par une simple bandelette à l'orthotoluidine (52).

Si le pH urinaire est alcalin, la myoglobine colore les urines en rouge-rose. Cependant, le pH urinaire est, le plus souvent, acide puisqu'une rhabdomyolyse s'accompagne, en général, d'une acidose métabolique et d'une hypovolémie. La myoglobine est alors dissociée en globine et ferrihémate, ce qui colore les urines en rouge-brun.

Avant toute coloration décelable, la myoglobine peut être détectée dans les urines par les bandelettes à l'orthotoluidine, utilisées habituellement pour la recherche d'hématurie. En dehors de toute hémolyse et hématurie, ces bandelettes sont positives pour des concentrations de myoglobine de 5 à 10mg/l. Cependant un test négatif n'élimine pas une rhabdomyolyse (57).

En outre, la myoglobine est rapidement éliminée du plasma (1 à 6 h) par le rein et est transformée par le foie en bilirubine.

La myoglobine peut se propager dans les reins et entraîner une insuffisance rénale (57).

Le risque de précipitation tubulaire de la myoglobine dépend de la concentration de myoglobine dans les tubules et du pH urinaire. Une bandelette négative sous-entend un risque faible d'insuffisance rénale, et ce d'autant que le pH urinaire est alcalin (>6). Ces bandelettes sont donc une aide précieuse à la démarche thérapeutique. Il existe bien sûr de nombreuses situations où l'hémoglobinurie interfère avec l'analyse de la myoglobinurie sur la bandelette (57).

Des taux élevés de la myoglobine dans le sang (myoglobinémie) entraînent un « débordement » de myoglobine dans les urines (myoglobinurie) (58). Une myoglobinémie et/ou une myoglobinurie négative n'élimine donc pas le diagnostic de rhabdomyolyse. (57).

### IV.3 Aldolase :

L'activité sérique de l'aldolase s'élève au cours de certaines affections musculaires comme la myopathie du Duchenne, la polymyosite ou la dermatomyosite. Elle est donc un marqueur de souffrance musculaire au même titre que la créatine kinase (CK) dont le dosage, plus sensible, est plus largement répandue. Elle conserve un intérêt dans certaines situations où la CK est normale.

- L'élévation de la concentration de l'ASAT, ALAT et LDH peut être observée, mais n'a pas d'utilité en pratique du fait d'un manque de sensibilité.

## V La place des marqueurs pour la prise en charge de la maladie :

Il faut noter : (59)

Une réanimation liquidienne allant jusqu'à 30 ml/kg avec du sérum salé isotonique est généralement prescrite et jusqu'à ce que le CK sérique atteigne des niveaux normaux. Normale.1-3 Les objectifs de la réanimation liquidienne visent à atteindre un débit urinaire de 2 ml/kg/heure.

La myoglobine urinaire disparaît généralement avant que les taux sériques de CK sériques atteignent une plage clinique qui n'est plus préoccupante ; par conséquent, la surveillance des changements de couleur de l'urine est un marqueur moins fiable de la clinique.

L'efficacité de ces interventions n'est pas claire en tant qu'intervention standard, mais peut être nécessaire en fonction de la présentation clinique de chaque patient.

Une surveillance hémodynamique étroite, la prise en charge de la douleur du patient et une réévaluation fréquente du taux de CK sérique seront nécessaires dans les soins du patient.

Pour les autres marqueurs leur évaluation n'est pas vraiment développer en ce qui concerne la prise en charge de la RML.

# **PARTIE PRATIQUE**

## Partie pratique

### I. Introduction :

Le terme rhabdomyolyse se définit comme un syndrome clinico-biologique causé par la destruction des fibres musculaires striées dont le contenu est libéré dans la circulation générale. Elle a longtemps été considérée comme une situation rare. Mais maintenant, ses manifestations sont bien connues. Elle peut être responsable de complications graves. Le diagnostic est confirmé lorsque le taux sérique de créatine kinase (CK) est  $> 1000$  U/L ou au moins 5 fois la limite supérieure de la normale. D'autres tests importants à demander incluent la myoglobine sérique, l'analyse d'urine (pour vérifier la myoglobinurie), et un panel métabolique complet comprenant créatinine sérique et les électrolytiques. La reconnaissance rapide de la rhabdomyolyse est importante afin de permettre un traitement rapide et approprié.

#### I.1 Objectif :

L'objectif de cette revue de la littérature est de résumer l'état actuel des connaissances concernant le diagnostic et le suivi de la rhabdomyolyse.

### II. Méthode :

#### II.1 Méthode de recherche pour l'identification des études :

Nous avons effectué une revue de la littérature couvrant tous les articles de 10 dernières années dans trois bases de données électroniques :

- PubMed : mots-clés : Biological markers of rhabdomyolysis, rhabdomyolysis and ck, the value of creatine kinase, polytrauma and rhabdomyolysis, rhabdomyolysismyoglobin, diagnosis of rhabdomyolysis, rhabdomyolysisaminotransferases, rhabdomyolysis and covid.
- Science Direct: Rhabdomyolysisbiomarkers, rhabdomyolysis and creatine kinase, rhabdomyolysisburn.
- BMC research notes: Diagnosis of rhabdomyolysis, Rhabdomyolysis and covid.

Pour la sélection des résumés et des articles nous avons utilisé de terme clés comme : RML, CK, myoglobine, transaminases, diagnostic, prédire.

Tous types d'articles, y compris les revues : narratives, systématiques, évaluation observationnelle rétrospective et les rapports de cas ont été examinés pour le contenu pertinent.

## II.2 Les critères de sélection :

Tous d'abord, les articles rédigés dans d'autres langues que l'anglais et le français ont été exclu, ainsi les études avec des tests sur les animaux.

De plus, les articles sans accès aux textes intégraux ont été exclus.

La recherche s'est déroulée en trois phases : sélection de titre, sélection des résumés et évaluation de l'article complet.

## III. Résultats :

### III.1 Les marqueurs de diagnostic de la rhabdomyolyse :

Dans la pratique courante en ce qui concerne la RML le biomarqueur le plus utilisé est le CPK. Ce dernier est exploité partout, les chercheurs et les cliniciens posent le diagnostic par une valeur CPK à 5 fois la normale.

**Lippi et al.** dans une analyse théorique des marqueurs de RML ont constaté que « malgré les informations disponibles sur les biomarqueurs pour le diagnostic des lésions musculaires et de l'RML d'effort soient vastes et surtout hétérogènes, Certaines considérations finales peuvent être faites. La CK reste en effet le test le plus validé dans tout le spectre clinique des lésions musculaires, et sa mesure peut être utile pour le dépistage des sujets présentant des signes et symptômes évocateurs. De plus, la CK reflète de manière substantielle la quantité de muscle lésé et sa cinétique semble appropriée. Un coût relativement faible et une large disponibilité, sont des avantages supplémentaires de ce test ».

**Diagnostic et prise en charge de la rhabdomyolyse en l'absence de créatine phosphokinase: examen du dossier médical** (Publié 15 mai 2019)

**Abhiman et al.** ont effectué une revue rétrospective des dossiers médicaux de 77 patients hospitalisés admis au Walter Reed National Military Medical Center, États-Unis, entre janvier 2010 et janvier 2017.

Cette étude visait à proposer un modèle utilisant un biomarqueur alternatif pour permettre le diagnostic et le suivi de la rhabdomyolyse cliniquement significative en l'absence de CPK. Ils ont inclus des patients hospitalisés adultes (18 ans ou plus) avec un diagnostic de rhabdomyolyse (au moins une CPK sérique supérieure ou égale à 1 000 U/L lors de l'admission, et au moins une mesure des enzymes hépatiques associées au moment de l'admission).

Les dossiers étaient divisés en 2 (groupe CPK  $\geq$  5 000 U/L et CPK  $<$  5 000 U/L<sup>1</sup>), les caractéristiques de base examinées étaient similaires entre les groupes (**tableau 9**) à l'exception d'une différence significative dans l'AST au jour 1 ( $p < 0,001$ ), l'alanine aminotransférase (ALT) au jour 1 ( $p < 0,001$ ), l'âge ( $p = 0,001$ ) et la présence de pseudohématurie à la bandelette réactive (test positif de l'hème sur bandelette réactive avec  $<3$  globules rouges par champ à fort grossissement) ( $p = 0,001$ ).

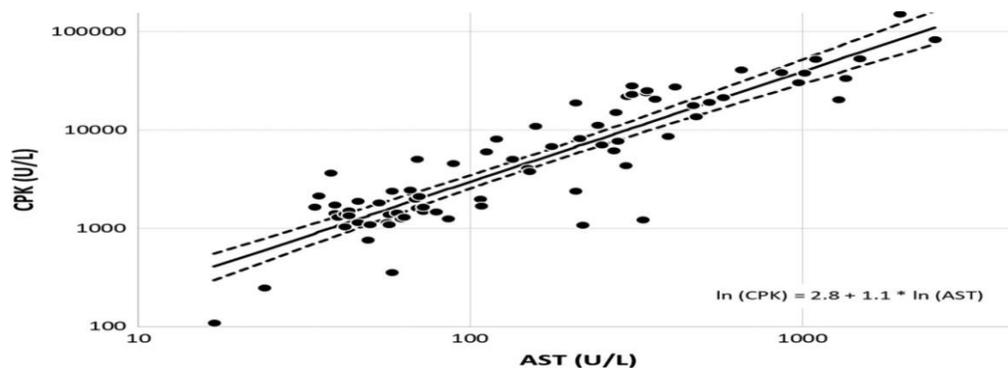
---

<sup>1</sup>Un CPK  $\geq$  5 000 U/L s'est précédemment avéré être un marqueur sensible de la progression vers l'insuffisance rénale et la nécessité d'un traitement de suppléance rénale. 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: 1191–6. / Brancaccio P, Lippi G, Maffulli N: Biochemical markers of muscular damage. ClinChem Lab Med 2010; 48: 757–67.

Tableau 9 les caractéristiques des patients classés par présentation de la créatine phosphokinase.

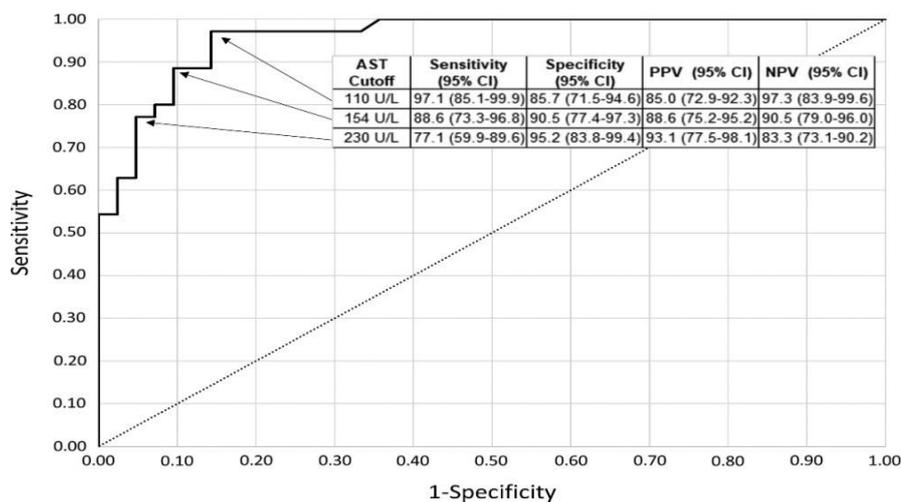
	Tous les sujets <i>n</i> = 77	CPK ≥5,000 U/L <i>n</i> = 35	CPK <5 000 U/L <i>n</i> = 42	<i>p</i> - Valeur
Âge moyen (ET)	51,9 (23)	43 (21,7)	59,4 (21,6)	0,001
Sexe				0,21
Femelle	22 (28,6 %)	7 (20%)	15 (35,7 %)	
Course				0,12
blanche	36 (46,8 %)	21 (60%)	15 (35,7 %)	
Le noir	32 (41,6 %)	11 (31,4 %)	21 (50%)	
asiatique	2 (2,6%)	0 (0%)	2 (4,8 %)	
Autre	7 (9,1%)	3 (8,6%)	4 (9,5%)	
AST le jour 1 (U/L)	120 (57 330)	341 (241 862)	58 (43,79)	<0,001
ALT le jour 1 (U/L)	58 (37 147)	129 (74 221)	39 (26,56)	<0,001
Créatinine au jour 1 (mg/dL)	1,1 (0,9, 1,6)	1 (0,9, 1,4)	1,2 (1,1,7)	0,23
Calcium à l'admission (mg/dL)	9,1 (8,4,9,5)	9,2 (8,5,9,7)	9 (8,3,9,3)	0,27
Albumine à l'admission (g/dL)	4 (3,2,4,4)	4 (3,6,4,6)	4 (3,2,4,2)	0,48
Bicarbonate à l'admission (mmol/L)	26 (24,28)	26,7 (24,29)	26 (23,28)	0,42
Bilirubine à l'admission (mg/dL)	0,6 (0,4,1)	0,6 (0,4,1)	0,6 (0,4,1)	0,53
Potassium à l'admission (mmol/L)	4.1 (3.8,4.3)	4.2 (3.9,4.5)	4.1 (3.8,4.3)	0,24
Phosphate à l'admission (mmol/L)	3.3 (2.8,3.9)	3.5 (3.1,4.1)	3.1 (2.8,3.9)	0,26
Compte WBC à l'admission (K/UL)	7.8 (6,2,11,6)	9,5 (7,12,7)	7,6 (6,11)	0,20
Numération plaquettaire à l'admission (K/UL)	196 (152 249)	196 (155.230)	199 (151 265)	0,49
Hémoglobine à l'admission (g/dL)	13,4 (9,7,14,8)	13,8 (11,15,1)	13 (10,15)	0,15
INR à l'entrée	1.1 (1,1,2)	1.1 (1,1,5)	1 (1,1)	0,42
Pseudohématurie de la jauge	30/58 (51,7%)	23/32 (71,9%)	7/26 (26,9%)	0,001
Dialyse pendant l'hospitalisation	4 (5,2%)	1 (2,9 %)	3 (7,1%)	0,62
Décès pendant l'hospitalisation	4 (5,2%)	2 (5,7%)	2 (4,8 %)	1.000
Nombre de points de données CPK				<0,001
6 jours	18 (23,4 %)	15 (42,9%)	3 (7,1%)	
5 jours	9 (11,7%)	4 (11,4 %)	5 (11,9%)	
4 jours	6 (7,8%)	3 (8,6%)	3 (7,1%)	
3 jours	20 (26 %)	6 (17,1%)	14 (33,3 %)	
2 jours	16 (20,8%)	6 (17,1%)	10 (23,8%)	
Référence uniquement	8 (10,4%)	1 (2,9 %)	7 (16,7%)	

AST et d'ALT ont été examinées de façon indépendante en tant que prédicteurs possibles de CPK au jour d'admission. Un modèle de régression linéaire a été utilisé pour estimer la relation entre l'AST et la CPK au jour 1, avec ln (CPK) comme résultat dépendant et ln (AST) comme variable indépendante. Ln (AST) expliquent plus de 80% de la variance de ln (CPK) (ajustée R<sup>2</sup> = 0,802). L'association des valeurs d'AST et de CPK au jour 1 est présentée à la **figure 14**, ainsi que l'estimation du modèle de régression linéaire utilisant ln(AST) comme prédicteur de ln(CPK).



**Figure 14: Jour 1 créatine phosphokinase (CPK) vs aspartate aminotransférase (AST) avec modèle de régression linéaire et formule associée.**

La précision diagnostique pour prédire CPK ≥ 5 000 U/L était élevée (IC à 95 % : 0,921-0,997, P < 0,001). Un seuil d'AST ≥ 110 U/L dans la population d'étude avait une sensibilité de 97,1 % et une spécificité de 85,7 % pour la détection d'une valeur CPK ≥ 5 000 U/L **figure 15**.



**Figure 15 : Courbe des caractéristiques de l'opérateur récepteur pour l'aspartate aminotransférase (AST) comme prédicteur de la créatine phosphokinase (CPK) au jour 1 ≥ 5 000 U/L. Sont également indiqués la sensibilité, la spécificité et les valeurs prédictives à des seuils AST définis.**

Le modèle de régression basé sur le jour 1 ln(AST) a ensuite été utilisé pour prédire les valeurs de CPK pour les jours d'hospitalisation suivants. La concordance entre la CPK réelle et la CPK prévue pour les jours d'hospitalisation suivants était juste avec un coefficient de corrélation intraclasse de 0,52 (IC à 95 % : 0,38-0,63).

Pour explorer davantage l'association des valeurs d'AST et de CPK au cours de l'hospitalisation, les changements de CPK et d'AST entre des jours consécutifs ont été classés comme positifs ou négatifs. Pour 97 des 124 changements de CPK (80,3 %), le changement d'AST était dans le même sens, pour 22 (17,7 %) le changement de l'AST était positif ou inchangé avec un CPK inchangé. Il n'y avait que 5 cas (4,0 %) où l'AST diminuait lorsque le CPK augmentait.

***Rhabdomyolyse chez les patients chirurgicaux gravement malades:*** (L'article est reçu le 20 mai 2016 et publié le 15 juin 2016)

**Biljanaku Zamanovsra et al.** ont récemment mené un travail visant à détecter l'incidence de la rhabdomyolyse chez les patients gravement malades en unité de soin intensifs chirurgicaux(USI) et de sensibiliser les cliniciens à cette pathologie.

Une étude rétrospective de 110 patients chirurgicaux et traumatisés brûlés sur 1084 admis aux USI de l'université clinique de chirurgie MERE TERESA à Skopje en Macédoine(Balkans), à partir du 1<sup>er</sup> janvier au 31 décembre 2015 a été réalisée, les dossiers médicaux des patients ont été examinés pour rechercher la créatine kinase sérique disponible avec des taux  $\geq 200$ U/L, la présence de myoglobine dans le sérum à des taux  $\geq 80$ ng/ml, ou s'ils avaient un diagnostic clinique de RML par un médecin traitant .

93 patients se sont révélés positifs pour des taux élevés de myoglobine au-dessus de 80 ng/ml et des taux de CK au-dessus de 200 U/l. Sur le montant total, 73(78,49%) patients étaient des hommes, tandis que 20(21,50%) étaient des femmes. L'âge moyen des patients était de 43 ans (extrêmes 16-72 ans).

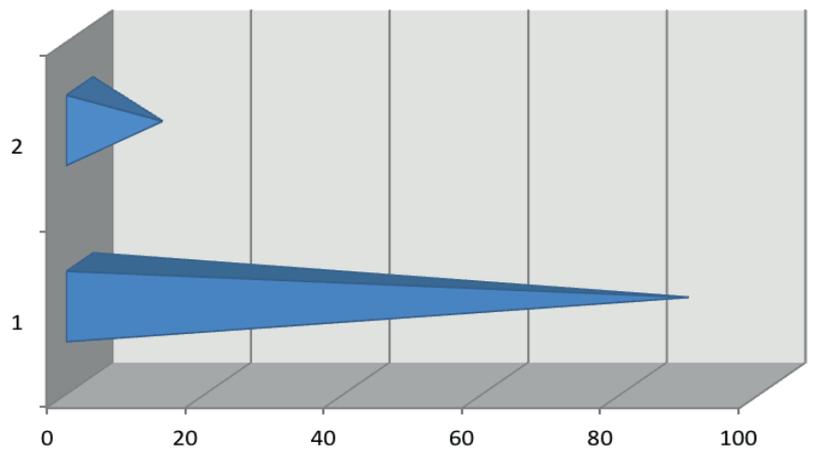
82 (88%) patients étaient des patients traumatisés, pour la plupart des victimes de traumatismes routiers (73 patients), avec des fractures sévères des membres, des fractures des côtes multiples, des commotions thoraciques et des traumatismes abdominaux contondants. Les 9 autres patients traumatisés étaient des victimes du syndrome d'écrasement ou de chute de hauteur.

11 (12 %), étaient des patients chirurgicaux non traumatisés.

**Tableau 10 diagnostic d'admission des patients qui ont développé la rhabdomyolyse**

Diagnostic	Nombre de patients qui ont développé RML	Les pourcentages(%)
Patients traumatisés	82	88%
Evénement abdominal aigu, septicémie	6	6%
Brulures	2	2%
Lésion de la moelle épinière	1	1%
L'aorte rompue	1	1%
Crise surrénale aiguë septicémie	1	1%

La répartition des patients traumatisés et non traumatisés diagnostiqués avec une rhabdomyolyse est présentée dans le graphe (figure 16).



**Figure 16: Graphe de Répartition des patients traumatisés et non traumatisés diagnostiqués avec une rhabdomyolyse.**

- (1) Patients traumatisés diagnostiqués avec une rhabdomyolyse.
- (2) Patients non traumatisés diagnostiqués avec une rhabdomyolyse.

7/93 patients qui ont développé une IRA avaient des taux de myoglobine sérique supérieurs à 2000 ng/ml et des taux sériques de CK supérieurs à 3000 U/l nécessitant une dialyse.

Après 4 dialyses en moyenne, la fonction rénale a été restaurée chez 6 patients, et les taux sériques de CK et de myoglobine ont chuté rapidement, sauf chez un patient qui est décédé après la deuxième dialyse.

### III.2 Les marqueurs pertinents pour la prédiction d'IRA ou de la mortalité en cas de la rhabdomyolyse :

**Évaluation de la créatine kinase sérique et de la myoglobine urinaire en tant que marqueurs dans la détection du développement de l'insuffisance rénale aiguë chez les patients gravement traumatisés** (Publié 25 sept. 2013)

**Subramanien et al.** ont fait une étude prospective sur les patients traumatisés pour évaluer l'efficacité de la créatine kinase (CK) sérique et de la myoglobine urinaire dans l'évaluation du développement de l'insuffisance rénale. L'étude a été menée de février à mars 2011, chez des patients traumatisés admis au service des urgences du centre de traumatologie. La compilation des données comprenait l'âge, le sexe, la gravité de la blessure, le mode de la blessure, les examens cliniques et de laboratoire à l'admission et les dossiers de suivi (3<sup>e</sup> et 5<sup>e</sup> jours).

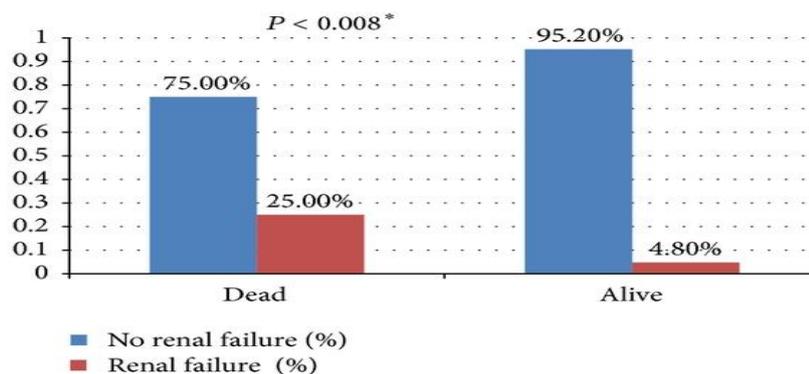
Il y avait 107 patients atteints. L'âge médian du groupe d'étude était de 28 (4-83) ans. 89 (83,2 %) d'entre eux étaient des hommes et 18 (16,8 %) des femmes. Le site principal du traumatisme impliqué était la tête (56 %). L'incidence de l'insuffisance rénale était d'environ 9,3 % (10 sur 107 patients gravement blessés). La myoglobine urinaire était présente chez 57 patients le 1<sup>er</sup> jour, 33 le 3<sup>ème</sup> jour et 22 le 5<sup>ème</sup> jour. Le groupe d'étude a été classé en patients qui ont développé une insuffisance rénale et ceux qui n'en ont pas développé, et les valeurs de laboratoire à l'admission ont été comparées entre les deux. Il y avait une différence significative dans les taux de prothrombine ( $p= 0.006$ ), de potassium sérique ( $p= 0.04$ ), d'urée sanguine ( $p= 0.05$ ) et de CK sérique ( $p< 0.001$ ) au jour 1.

Au jour 3, les valeurs d'hémoglobine étaient plus élevées chez ceux qui n'avaient pas d'insuffisance rénale mais significativement plus faible chez ceux qui ont développé une insuffisance rénale ( $p= 0.01$ ). Il en est de même pour l'hématocrite ( $p= 0.01$ ), le temps de Prothrombine ( $p\leq 0.001$ ), le sodium sérique ( $p\leq 0.001$ ), l'urée sanguine ( $p= 0.01$ ),

la CK ( $p= 0.006$ ) et la créatinine ( $p=0.03$ ). Au jour 5, les niveaux d'hématocrite étaient plus élevés chez les patients sans insuffisance rénale ( $p= 0.08$ ) et les niveaux de CK sérique étaient plus faibles par rapport à l'autre groupe ( $p= 0.03$ ).

Dans cette étude l'association de la myoglobine urinaire avec l'insuffisance rénale n'a pas été observée comme étant statistiquement significative.

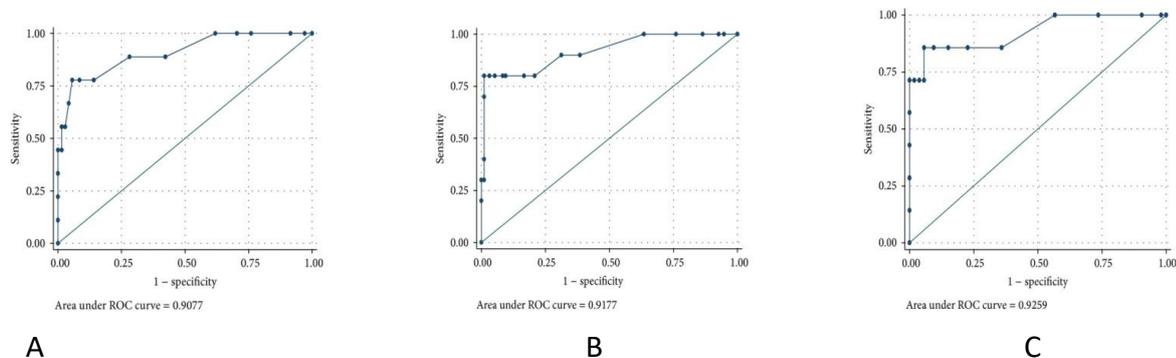
Le taux de mortalité global de l'étude était de 22,4 % (24 sur 107) et le taux de mortalité due à l'insuffisance rénale était de 60 % (**Figure 17**).



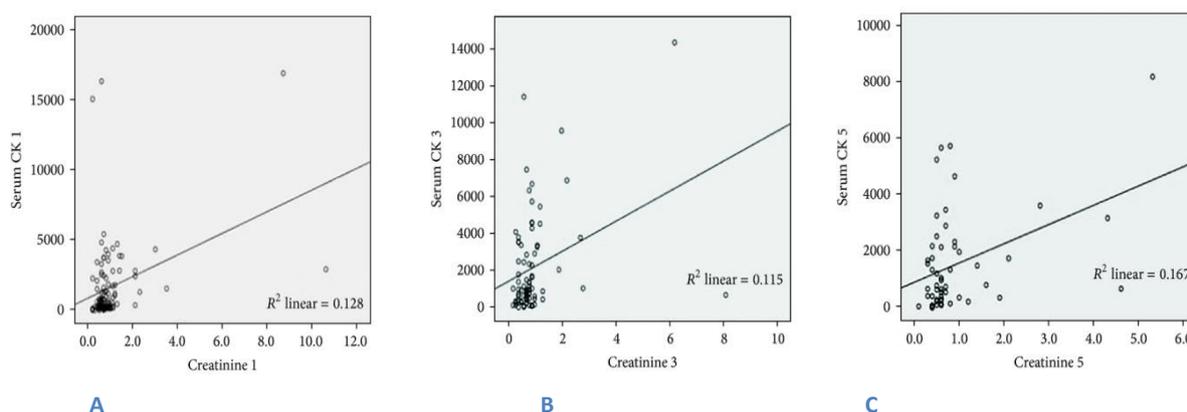
**Figure 17: Corrélation de l'incidence de l'insuffisance rénale avec la mortalité à l'hôpital du groupe d'étude.**

Un modèle de régression linéaire et une courbe ROC (**figure 18-19**) pour la créatinine sérique et la CPK à l'admission, au jour 3 et au jour 5 chez les patients traumatisés avec IRA ayant été développés pour chercher la relation entre ces deux variables.

Ils ont également calculé les valeurs seuil de la CK sérique pour le développement d'IRA aux 1<sup>er</sup>, 3<sup>e</sup> et 5<sup>e</sup> jours qui se sont révélées être  $\geq 1320$  UI/L,  $\geq 1146$  UI/L et  $\geq 1754$  UI/L, respectivement, et la créatinine sérique s'est également avérée fortement corrélée avec la CK. La sensibilité aux 1<sup>er</sup>, 3<sup>e</sup> et 5<sup>e</sup> jours était de 70 %, 55,5 % et 75 %, respectivement. La spécificité de la CK sérique aux 1<sup>er</sup>, 3<sup>e</sup> et 5<sup>e</sup> jours était de 69 %, 55,5 % et 71 %, respectivement. Par conséquent, les patients traumatisés avec des valeurs sériques de CK supérieures à ces seuils sont plus susceptibles de développer une insuffisance rénale. La corrélation significative entre la créatinine (mg/dL) et le sérum CK était de : UI/L au 1<sup>er</sup> jour ( $p < 0.008$ ), ( $P < 0.008$ ) le 3<sup>e</sup> jour et au 5<sup>e</sup> jour avec = ( $p < 0.004$ ).



**Figure 18: Analyse de la courbe ROC pour la créatine sérique à l'admission, au jour 3 et au jour 5 du suivi chez des patients traumatisés ayant développé une insuffisance rénale.**



**Figure 19: Corrélation de la créatine (mg/dL) et de la CK sérique (UI/L) à l'admission, au jour 3 et au jour 5 du suivi chez des patients traumatisés ayant développé une insuffisance rénale.**

L'évaluation de la CK sérique chez les patients post-traumatiques peut aider à la détection précoce de l'insuffisance rénale et à l'amélioration du pronostic.

**Rhabdomyolyse et lésion rénale aiguë : la créatine kinase comme marqueur pronostique et validation de l'étude McMahon, Score dans une cohorte de 10 ans** (Publié en le 2 juin 2016)

**Simpson et al.** ont réalisé une étude observationnelle rétrospective incluant 232 adultes atteints d'une rhabdomyolyse confirmée (créatine kinase > 1000 U/L) admis à l'unité de soins intensifs de neurosciences et de traumatologie (Cambridge, Royaume-Uni) entre 2002 et 2012, dont le but est d'évaluer la sensibilité et la spécificité de la créatine kinase plasmatique (valeurs d'admission et du pic) pour la prédiction de l'insuffisance rénale aiguë (IRA) nécessitant une épuration extra-rénale (EER) ou de décès chez les patients présentant une rhabdomyolyse confirmée, et comparer la performance diagnostique de la créatine kinase avec le score de McMahon.

Le score de McMahon est calculé le jour de l'admission sur la base de variables personnelles et de données biochimiques, selon la méthodologie décrite dans McMahon et al. 2013. Cela implique le calcul d'un score de risque basé sur les variables d'admission et les facteurs personnels indiqués dans le **tableau 11**.

La collecte des données comprenait : les caractéristiques de base et les résultats sanguins initiaux (**tableau12**)

**Tableau 11 calcul du score McMahon.**

Variable	Valeur	Points
Age	50-70	1.5
	71-80	2.5
	>80	3
Femmes		1
Etiologie	Pas de crises, syncope, exercice, statines ou myosite.	3
Créatinine à l'admission ( $\mu\text{mol/l}$ )	124-194	1.5
	>194	3
Calcium à l'admission (mmol/l)	<1.875	2
Créatine kinase à l'admission (U/l)	>40 000	2
Phosphate initial (mmol/l)	1.3-1.74	1.5
	>1.74	3
Bicarbonate initiale (mmol/l)	<19	2

Un score d'au moins 5 indique un risque de 3 % d'EER ou de décès, un score d'au moins 10 indique un risque de 52 % d'EER ou de décès.

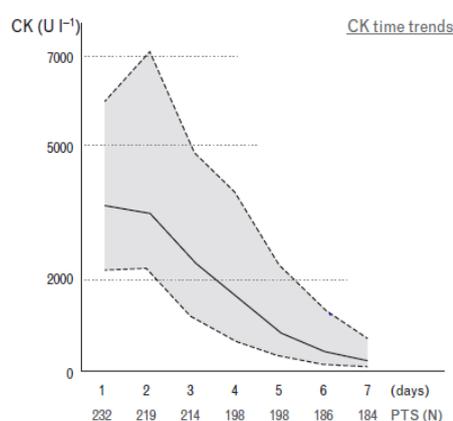
**Tableau12 caractéristiques de base et résultats sanguins initiaux**

	IRA (défaillance)	EER	Mortalité
Nombre	45	29	86
Homme : femme (H :F)	35 : 10	24 : 5	64 :23
L'age médian (IQR)	47 (27-65)	46 (31-69)	44 (28-67)
Médian APACH II	16 (0-36)	16 (0-31)	16 (0-42)
Diagnostic ( n, H :F %)			
✓ Traumatisme	23 (96 : 4%)	14 (100 : 0%)	48 (87 : 13%)
✓ Médicale	13 (54 : 46%)	6 (50 : 50%)	22 (64 : 36%)
✓ Chirurgie	9 (67 : 33%)	9 (78 :22%)	16 (69 : 31%)
Créatinine initiale moyenne( $\mu\text{mol/l}$ )	222 (42-1102)	223 (70-1102)	164 (42-1102)

Phosphate initiale moyenne(mmol/l)	1.60 (0.19-3.84)	1.84 (0.85-3.84)	1.40 (0.19-3.84)
Calcium initiale moyenne(mmol/l)	2.09 (1.07-2.58)	2.14 (1.6-2.58)	2.12 (1.6-3.4)
Bicarbonate initiale moyenne(mmol/l)	20.6 (10.5-25.5)	20.6 (11.8-23.3)	21.1 (10.5-29.1)
Créatine kinase initial moyenne(U/l)	11633 (89-157860)	15276 (89-157860)	7133 (69-157860)
Créatinine de base (µmol/l)	79 (40-122)	83 (40-125)	83 (40-125)
Score médian Mc Mahon	7.5 (1.5-14.5)	8 (1.5-13.5)	6 (1.5-14.5)

45 patients (19%) ont développé une IRA et 29 patients (12,5 %) ont eu besoin d'une épuration extra-rénale(EER). Les patients nécessitant une EER avaient un pic de créatine kinase (32 354 U/L) plus élevé que chez les patients qui n'avaient pas besoin d'une EER (pic de créatine kinase 7353 U/L (différence moyenne 25 000 U/L,P=0,001).

La mortalité était significativement plus élevée chez les patients qui ont développé une IRA (62% (28/45), contre une mortalité de 18%, P<0.0001). La créatine kinase initiale moyenne pour tous les patients était de 5009 (intervalle 69-157 860) U/L, les valeurs de créatine kinase restant supérieures à 2000 U/L pendant une durée moyenne de 3 jours (intervalle 1-10 jours) (**Fig. 20**).



**Figure 20: Tendances temporelles de la CK**

**Tendances temporelles de la créatine kinase regroupées par admission de créatine kinase. Les lignes en pointillés indiquent les limites supérieure et inférieure de l'écart interquartile. La ligne continue indique la créatine kinase médiane.**

La **figure 21** représente un histogramme montrant la distribution temporelle du pic de CK qui a été enregistrée le plus souvent le jour de l'admission (jour 1) et la médiane jour 2, bien que dans 9 % des cas, le pic créatine kinase ait été enregistré plus de 72 heures après l'admission.

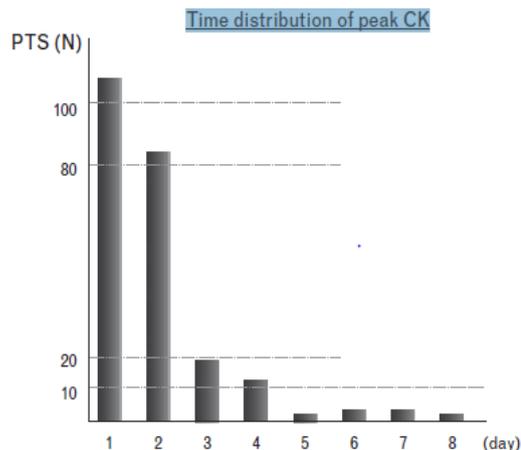


Figure 21: Distribution temporelle du pic de CK

Un pic de créatine kinase d'au moins 5 000 U/L est sensible à 83 % et spécifique à 55 % pour la prédiction de la IRA nécessitant d'une EER. L'analyse ROC a révélé qu'un score de McMahon d'au moins 6, calculé à l'admission, est sensible à 86 % et spécifique à 68 % pour l'identification des patients qui auront besoin d'une EER (Fig. 22).

Les courbes ROC suggèrent que l'utilisation du score de McMahon est un meilleur prédicteur de l'EER et de la mortalité dans cette cohorte de patients et présente l'avantage de pouvoir être calculé le jour de l'admission.

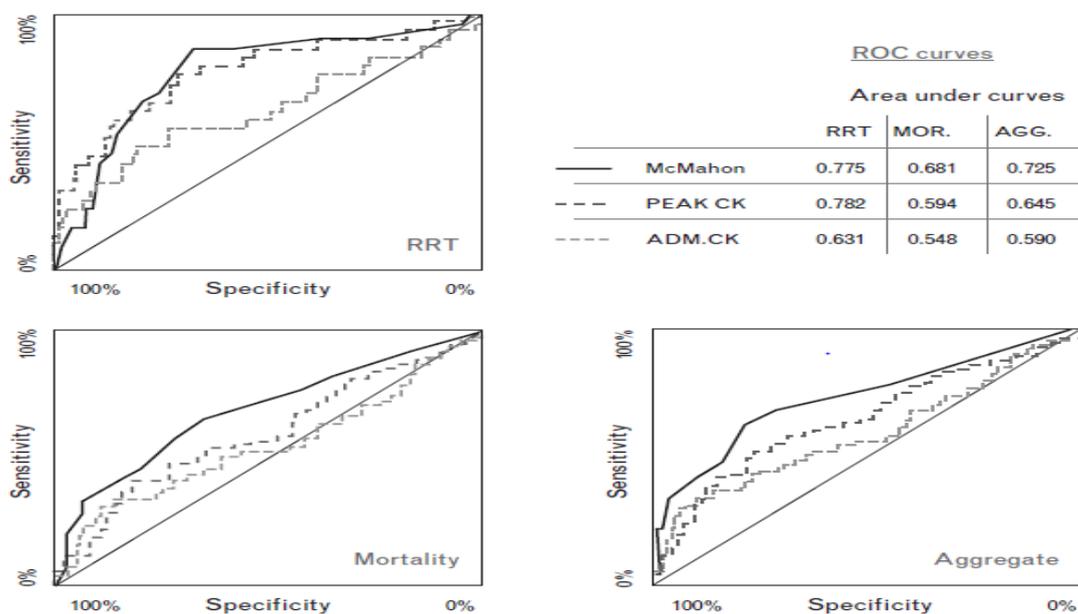


Figure 22: Courbes ROC

Courbes des caractéristiques des opérateurs récepteurs pour le pic de créatine kinase et le score de McMahon comme prédicteurs de l'insuffisance rénale nécessitant une épuration extra-rénal (RRT). RRT : épuration extrarénale ; MOR : mortalité ; AGG : agrégat ; ADM : admission.

Les résultats confirment que la créatine kinase n'est pas un prédicteur spécifique ou précoce de l'IRA chez les patients atteints de rhabdomyolyse. Bien qu'un pic de créatine kinase d'au moins 5 000 U/L ait une sensibilité acceptable à des fins de dépistage, il s'agit souvent d'une découverte tardive. Un score de McMahon d'au moins 6 calculé à l'admission permet d'identifier de manière plus sensible, plus spécifique et plus rapide les patients à risque d'insuffisance nécessitant une épuration extra-rénale(EER), indépendamment de la CK à l'admission.

### **Certaines études soutiennent la myoglobine comme un prédicteurs de l'IRA :**

#### **Valeur prédictive de la myoglobine sérique et de la créatine phosphokinase pour le développement de lésions rénales aiguës dans la rhabdomyolyse traumatique**

**Nithin Abraham Raju et al.** ont fait une étude observationnelle prospective publiée en 2017, incluant 90 patients atteints de rhabdomyolyse traumatique, admis à l'unité de soins intensifs chirurgicaux/unité de haute dépendance d'un hôpital tertiaire (Inde).

Comme la myoglobine est la cause directe de l'IRA, ils ont cherché à déterminer si la myoglobine sérique est un prédicteur plus fiable que la CPK pour le développement de l'IRA dans la rhabdomyolyse traumatique.

Tous les patients recrutés ont été traité avec "crush protocole " lorsque le CPK sérique >5000 UI/L. Ce protocole implique la perfusion de grands volumes de fluides intraveineux pour induire la diurèse, l'utilisation de diurétiques et d'agents alcalinisants. Il pourrait entraîner une surcharge liquidienne, un œdème généralisé, une insuffisance respiratoire et des troubles métaboliques et électrolytiques.

Dans cette étude, Il y avait plus d'hommes que des femmes, dont 75 (83,33 %) hommes et 15 (16,67 %) femmes, âgés de 15 à 69 ans (moyenne 34,21 ± 13,64).Les résultats de cette étude étaient résumés dans le **tableau 13**.

Tableau 13 insuffisance rénale aigue contre non- IRA

	Non-IRA	IRA	P
Nombre de patients	76	14	
APACHE II	14.31+/-5.96	17.83+/-8.70	0.3916
Durée de VM (jours)	3.70+/-3.59	6.18+/-6.69	0.3030
DDS dans l' USI (jours)	5.41+/-3.24	12.09+/-18.66	0.4498
Pic de CPK (U/L)	16650.89+/-19237.54	29170.07+/-31383.75	0.0317
Pic de myoglobine (ng/ml)	5112.86+/-8794.74	23104.79+/-43709.20	<b>0.0007</b>
Mortalité	23	5	0.686

APACHE II: évaluation de la physiologie aigue et de la santé chronique II ; VM: ventilation mécanique; USI: unité de soins intensifs; DDS: durée de séjour; CPK : créatinephospho-kinase; IRA: insuffisance rénale aigue.

14 des 90 patients ont développé une IRA, 10 (71,4 %) patients avaient une insuffisance rénale de stade 1, deux patients (14.3 %) de stade 2 et deux patients de stade 3.

Sur les deux qui ont développé l'IRA de stade 3, un patient avait besoin d'une épuration extrarénale (EER).

Pour déterminer l'insuffisance rénale aiguë en utilisant le pic de myoglobine sérique et le pic de CPK a été analysée à l'aide de la courbe ROC, et des valeurs limites optimales ont été choisies, une valeur maximale de myoglobine sérique de  $\geq 5160$  ng/ml s'est avérée avoir une sensibilité de 78,57 % et une spécificité de 79,17 %, et une valeur maximale de CPK de  $\geq 12388$  U/L s'est avérée avoir une sensibilité de 64,29 % et 59,21 % spécificité [figure 23].

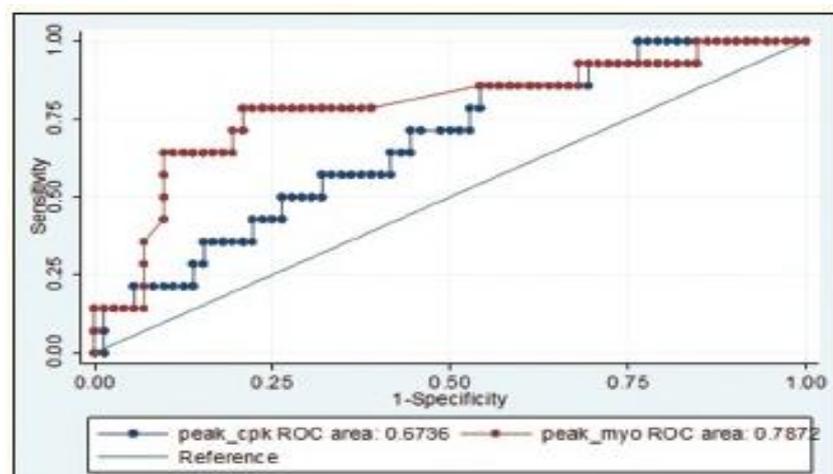


Figure 23: courbe caractéristique de l'opérateur récepteur créatine phosphokinase/ myoglobine

Dans cette étude, il n'y avait pas de différence dans la durée de la Ventilation mécanique chez les patients qui ont développé une IRA par rapport à ceux qui n'en ont pas développé (P=0.3030). L'utilisation judicieuse du crush protocole aurait pu conduire à ce résultat. Il n'y avait aucune différence dans la durée du séjour en USI (P=0.4498) et la mortalité (P=0.686) chez les patients entre les deux groupes (**Tableau 13**).

Bien que la myoglobine soit la cause principale de l'IRA dans la RML, Crush protocole utilise le marqueur de substitution CPK (> 5000 UI/L) pour l'initiation et le maintien du traitement de la RML.

L'analyse des données a révélé des valeurs de pic sériques de CPK et de myoglobine statistiquement plus élevées chez les patients qui ont développé une IRA.

Chez les patients identifiés comme ayant une RML traumatique, qui reçoivent un traitement avec un crush protocole, la valeur de la myoglobine sérique est plus sensible et spécifique que la CPK sérique, donc elle est le meilleur prédicteur de l'IRA. Le traitement par crush protocole a probablement réduit l'incidence et la progression de l'IRA due à la RML traumatique.

#### **Utilisation de la myoglobine comme marqueur et prédicteur de l'insuffisance rénale aiguë myoglobinurique** (Aout 2013)

**Vladimir Premru et al.** ont analysé rétrospectivement l'incidence du IRA due à la myoglobine et la nécessité d'une hémodialyse sur une période de 2 ans (2010 et 2011) chez les patients se présentant avec une suspicion de rhabdomyolyse pour chercher l'utilité de la myoglobine comme marqueur et sa valeur prédictive. 484 patients ont été inclus 341 hommes, 143 femmes ; âge moyen 68 +/- 16,4 ans [9-95 ans, médiane 72 ans].

La majorité des patients (90 %) provenaient d'unités de soins et 10 % provenaient de services ordinaires. Les patients ont été regroupés selon le taux de myoglobine maximal (A : 1-5 mg/L, B : 5-15 mg/L, C : >15 mg/L). Les pics de créatinine (Créat) et de la CK, l'incidence d'un IRA due à la myoglobine significative (défini comme un pic de Créat>200 mmol/L) et la nécessité d'une hémodialyse ont été comparés entre les groupes.

Les valeurs maximales de créat étaient significativement plus élevées avec une myoglobine plus élevée, et différaient significativement entre les groupes (**Fig. 24**). Une IRA Due à la

myoglobine significative était présent chez 158 (32,6 %) patients, son incidence augmentant de manière significative parallèlement à la myoglobine (**tableau 14**).

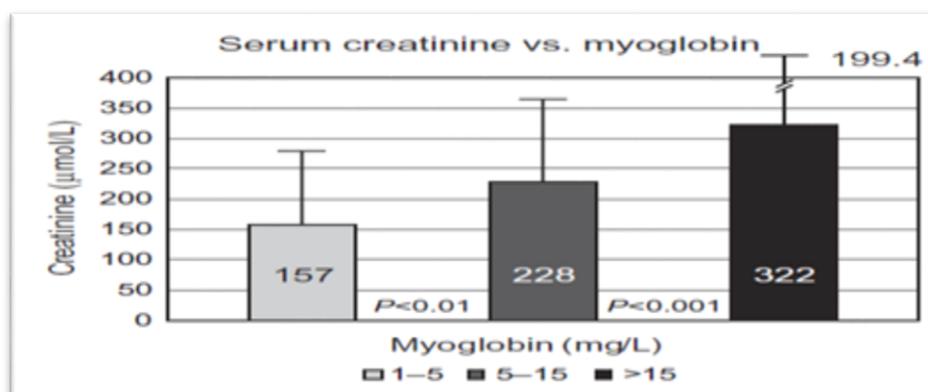


Figure 24 Créatinine sérique (moyenne et écart-type [SD], mmol/L) dans les groupes A, B et C (pic de myoglobine sérique en A :1-5 mg/L, B : 5-15 mg/L, C : >15 mg/L).

Tableau 14 Myoglobine, créatinine et créatine kinase dans les groupes A, B et C (pic de myoglobine sérique dans A : 1-5 mg/L, B : 5-15 mg/L, C : >15 mg/L)

Groupe (n°. patients)	A (313)	B (114)	C (57)
Mb moyen (µg/L)	2334	8408	31193
Créat moyen/intervalle/ (µmol/l)	157/71-435/	228 /51-672/*	322 /79-888/**
CPK moyen/intervalle/ (µkat/l)	33,7/0,5-526/	62,3 /12-578/*	526,1 /6-6895/**
Créat>200, n°. (%)	77 (24,6)	44 (38,6)*	37 (64,9)**

\*P<0,01 vs. Groupe A, \*\*P<0,001 vs. Groupe A et B. CPK créatine phosphokinase, Créat créatinine, Mb myoglobine.

51 patients (10,5 %) ont eu besoin d'une hémodialyse. L'IRA due à la myoglobine dépendant de la dialyse était présent chez 6,7 % des patients du groupe A et chez 12,3 % de ceux du groupe B, la proportion augmentant significativement jusqu'à 28,1 % dans le groupe C (P = 0,01 vs. Groupe B, P < 0,001 vs. Groupe A) (**Fig. 25**). La nécessité d'une HD a même atteint 36,8 % chez les patients présentant une myoglobine>20 mg/L.

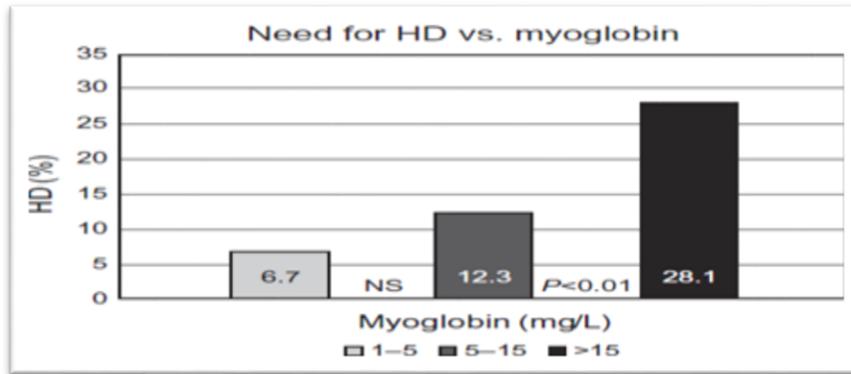


Figure 25 : Besoin d'hémodialyse (%) dans les groupes A, B, et C (pic de la myoglobine sérique en A : 1-5 mg/L, B : 5-15 mg/L, C : >15 mg/L).

La CK de pointe était significativement augmentée dans le groupe avec la myoglobine la plus élevée, mais n'était que modérément augmentée et se chevauchait dans une large mesure dans les deux groupes avec une valeur myoglobine basse. (Figure 26).

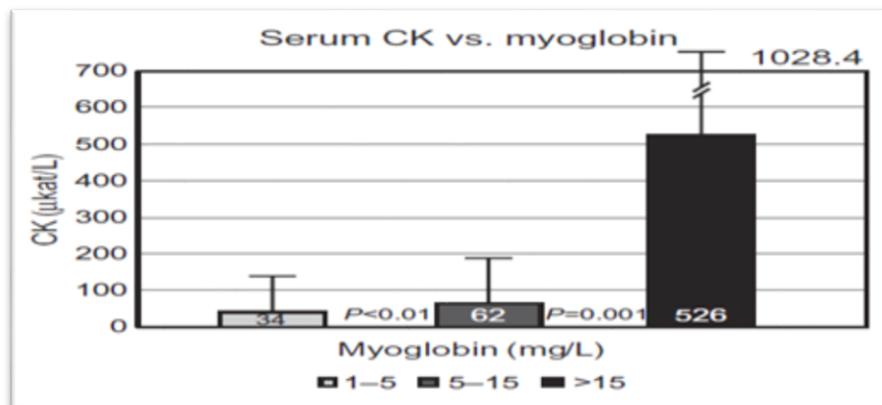
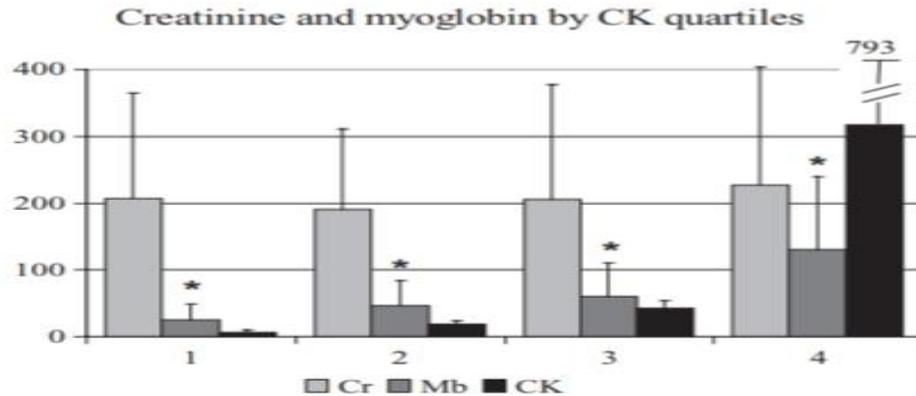


Figure 26: Créatine kinase sérique (moyenne et écart-type[ET], mkat/L) dans les groupes A, B et C (pic de myoglobine sérique en A : 1-5 mg/L, B : 5-15 mg/L, C : >15 mg/L).

Chez les 283 patients regroupés par CK, les niveaux de Créat étaient similaires, qu'ils soient divisés par un seuil de CK à 25 fois la normale (60 mkat/L) ou regroupés en tertiles ou quartiles de CK. Alors que les valeurs de pic de myoglobine étaient significativement différentes (Fig.27).



**FIG. 4.** Peak creatinine and myoglobin by creatine kinase quartiles. CK, creatine kinase ( $\mu\text{kat/L}$ ); Cr, creatinine ( $\mu\text{mol/L}$ ); Mb, myoglobin ( $\text{mg/L} \times 10$ ); mean and standard deviation (SD).  $*P < 0.001$

Figure 27 : pic de créatinine et de myoglobine par quartiles de la créatine kinase CK.

La concentration sérique de myoglobine était un meilleur prédicteur de l'IRA que l'activité sérique de la CK. Sur la base des résultats trouvés, ils ont considéré que 15-20 mg/L était un seuil approprié de la myoglobine pour signaler un risque et une intervention à des niveaux de myoglobine inférieurs pourrait améliorer l'évolution de la maladie dans certains cas.

**La créatinine comme valeur prédictive de la mortalité et des lésions rénales aiguës dans la rhabdomyolyse** ( Déc 2013 publié en Mai 2015)

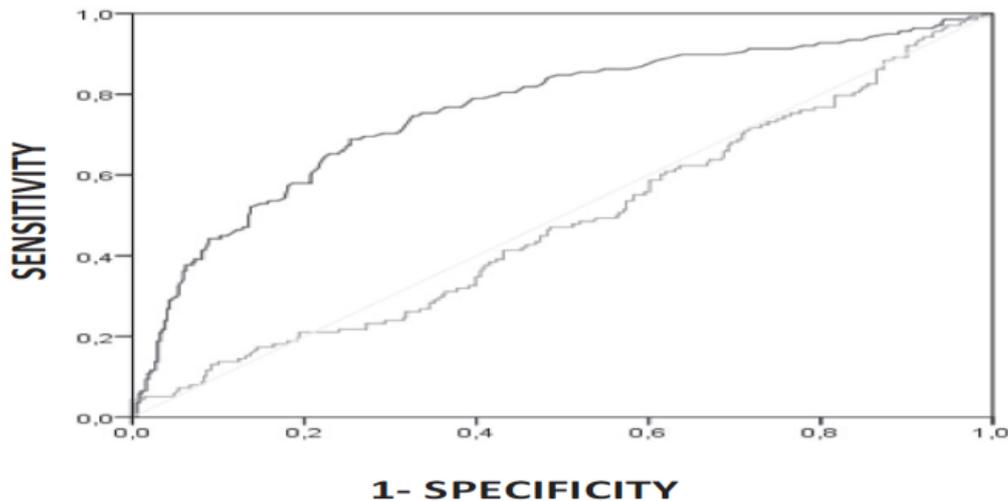
**R Baeza-Trinidad et al.** ont menés une analyse rétrospective pour analyser les caractéristiques spécifiques des patients atteints de RML et la relation entre la créatinine, la CK et l'évolution vers l'IRA et la mortalité à 30 jours. Les données ont été recueillies à partir d'un registre de laboratoire de patients admis à l'hôpital San Pedro à Logroño (Espagne) avec des taux de CK supérieurs à 2000 U/L du 1<sup>er</sup> janvier 2009 au 31 décembre 2013. 522 patients répondant aux critères de sélection ont été identifiés. Les caractéristiques des patients étudiés dans l'analyse multivariée, divisés entre survivants et morts, sont présentées dans le **tableau 15**.

**Tableau 15** Caractéristiques des patients avec rhabdomyolyses divisé en survivants et décès

	Survivants = 384)	Décès (n = 138)	P-value
Age, (SD) (Années)	57.7 (±22.6)	72.8 (±17.2)	<0.001
Sex (homme/femme) (%)	26.6/73.4	74.6/25.4	0.78
Séjours, médiane (interquartile range) (Jours)	6 (9)	7 (13)	0.0731
CK, médiane (interquartile range) (u/L)	3506 (3444)	3237 (2477)	0.0987
Phosphore, (SD) (mmol/L)	1.13 (±0.4)	1.22 (±0.47)	0.2914
Calcium, (SD) (mmol/L)	2.19 (±0.2)	2.04 (±0.3)	<0.001
Bicarbonate (mmol/L), (SD)	22.11 (±5.1)	20.34 (±5.5)	0.007
pH, (SD)	7.36 (±0.09)	7.28 (±0.16)	<0.001
Non d'IRA	316	79 (25%)	
IRA	68(53,54%)	59 (46,5%)	<0.001
IRA 1	31 (50.0%)	31 (50.0%)	
IRA 2	21 (60.0%)	14 (40.0%)	
IRA 3	16 (53.3%)	14 (46.7%)	

Phosphore était dosé chez 110 patients, calcium chez 256 et l'équilibre Acid-base : pH et bicarbonate chez 281. IRA insuffisance rénale aiguë ; CK, Creatine kinase ; SD, standard deviation. Il y'a eu 138 (26,4 %) décès, parmi les, 63 (45,6 %) sont décédés pendant l'admission. 4 patients ont eu besoin d'une dialyse extrarénale, dont 50% sont décédés pendant l'hospitalisation. En comparant les survivants et les décès (**tableau 15**), on note l'existence d'une signification statistique entre l'âge moyen, le calcium, le bicarbonate, le pH et le stade de l'IRA avec la mortalité ( $P < 0,05$ ), alors qu'il n'y avait pas de relation significative avec la variable CK ( $P = 0,0987$ ).

La **figure 28** (courbe ROC) montre la capacité de prédiction de la mortalité de la créatinine par rapport à la CK. La CK n'a pas de capacité de prédiction de la mortalité à 30 jours, tandis que le seuil de créatinine de 102,1  $\mu\text{mol/L}$  présente le meilleur rapport de sensibilité (74,6 %) et de spécificité (67,4 %) pour prédire la mortalité.



**Figure 1** Receiver-operating characteristic (ROC) curve of creatinine and creatine kinase on admission. (---), Creatinine; (—), creatine kinase.

**Figure 28:** courbe des caractéristiques de l'opérateur récepteur(ROC) de la créatinine et la créatine kinase.

Avec les variables qui ont montré des résultats statistiquement significatifs concernant la mortalité, un modèle de régression logistique multiple a été construit. Dans cette analyse multivariée, l'âge, le calcium et le pH sont associés à une augmentation significative de la mortalité. Pour chaque année d'âge supplémentaire le risque de décès augmente 1,02 fois (2 %), tandis que pour chaque unité de calcium, la mortalité diminue de 51 %.

La créatinine a été utilisée comme valeur unique de dysfonctionnement rénal. Chez 506 (96,9%) des patients, ils ont vérifié une créatinine basale. Ils ont trouvé 127 cas d'IRA (25%), dont 59 (46,5%) sont décédés. Après division par stade d'IRA, ils ont trouvé 62 patients avec IRA 1, 35 patients avec IRA 2 et 30 patients avec IRA 3 (avec une mortalité de 50%, 40% et 46,7% respectivement).

Ils ont comparé les données des patients qui n'avaient pas d'IRA avec chaque état d'IRA (âge, sexe, phosphate, calcium, bicarbonate et pH). Ils ont observé que l'âge et le calcium dans chaque stade ( $P < 0,0001$ ), le phosphore aux stades 2 et 3 ( $P 0,01$  et  $0,04$ ) et le bicarbonate et le pH au stade 3 ( $P < 0,001$ ) ont une relation significative avec la mortalité.

**En résumé :** bien qu'il s'agisse d'un marqueur diagnostique le taux initial de CK ne permet pas de prédire la mortalité et la dysfonction rénale chez les patients de cette étude. L'IRA et les niveaux initiaux de créatinine sont liés à la mortalité à 30 jours.

Toute modification de la créatinine qui entraîne une IRA détermine une augmentation de la mortalité. Compte tenu de cette relation, il serait important d'évaluer un traitement préventif de l'IRA chez les patients atteints de RML.

**Caractéristiques et résultats à trente jours des patients des services d'urgence présentant une élévation de la créatine kinase:** (L'article est reçu le 17 Octobre 2013 et publié le 24 Décembre 2013).

**Brian E Grunau et al.** ont mené un travail visant à détecter l'incidence de décès chez les patients à l'urgence avec une CK initiale supérieur à 1000U/L.

L'étude était un examen rétrospectif des dossiers de cohorte. Le comité d'examen institutionnel et les comités d'éthique de Providence Health Care, de l'Université de la Colombie-Britannique et de Vancouver Coastal Health ont approuvé cette étude. Tous les patients consécutifs aux urgences entre 1<sup>er</sup> janvier 2006 et le 31 décembre 2008 ont été identifiés dans deux hôpitaux urbains (l'hôpital St. Paul's et l'hôpital Mount St. Joseph's). Les critères de jugement secondaires comprenaient l'incidence des lésions rénale aiguës (IRA) et la proportion de patients dont les taux de filtration glomérulaire estimés initiaux étaient  $\geq 60\text{ml}/1,73\text{m}^2$  qui sont décédés ou qui ont eu besoin d'une hémodialyse.

400 patients ont été identifiés, l'âge médian était de 50 ans (intervalle interquartile IQR=35à69 ans), et 77% était des hommes et 45% avaient des antécédents de consommation de drogues intraveineuses ou stimulantes à des fins récréatives. La majorité de la cohorte (79 %) avait des valeurs de CK inférieures à 5 000 U/L. La CK initiale médiane était de 2 047,5 U/L (IQR = 1 390 à 4 059 U/L), l'eGFR était de 75,4 ml/min/m<sup>2</sup> (IQR = 47,9 à 97,8 ml/min/m<sup>2</sup>) et la créatinine était de 88,0 mol/L (IQR = 71,0 à 129,0 mol/L).

**Tableau 16 Représente les caractéristiques de base des patients de l'étude**

Démographique(n=400)	N	IQR ou %
Age	50	35-69
Homme	306	77
Usage récréatif de drogues	179	45
Diabète	46	12
Problème cardiaque	114	29
Problème pulmonaire	60	15
Problème rénale	25	6,3
Crise d'épilepsie	21	5,3
HIV	40	10
Schizophrénie	50	13
Bipolaire	31	7,8
Dépression	53	13
Pression artérielle systolique initial mm Hg	130	111-147
HCO3(mmol/L)	25	3,5-4,3
K+(mmol /l)	3,8	22-27
Créatinine(mmol/l)	88	71-129
eGFR,ml/min/1,73m2	75	48-98
CPK(U/L)	2,048	1,388-4,080
CPK 1,000-5,000 U/L	315	79
CPK 5 ,001-10,000 U/L	40	10
CPK ≥10,000 U/L	45	11
administration de fluide dans 6h,L	1,5	0 ,5-3,0
administration des fluides dans 12h ,L	2,5	1,0-4,0
<b>Les admis à l'hôpital</b>	<b>261</b>	<b>65</b>

Au total, 261 patients (65%) ont été admis à l'hôpital dans des services médicaux, et 47 (12%) ont été pris en charge par l'unité de soins intensifs. Le **tableau 17** montre que les diagnostics d'urgence les plus courants étaient liés à la consommation de drogues, aux infections et aux troubles musculo-squelettiques, qui représentaient plus de la moitié des patients.

**Tableau 17** représente les catégories de diagnostic de décharge représentant l'analyse des facteurs de risque non ajustée

Catégorie	N	%
Intoxication médicamenteuse aigue, surdosage	101	25
Infection	69	17
Traumatique/musculo-squelettique	44	11
Cardiovasculaire	35	8,8
La faiblesse générale /tombe	29	7,3
Neurologique	28	7
Etat mental altéré	27	6,8
Métabolique	16	4
Psychiatrique	12	3
Abdominal	13	3,3
Rénal	9	2,3
Respiratoire	8	2
Syndrome de loge	4	1
Rhumatologique	3	0,8
Hypothermie accidentelle	2	0,5

Dans les 30 jours, 18 (4,5%, IC à 95%=2,55% à 6,5%) nécessitant une hémodialyse et 21 décès (5,3%, IC à 95%=3,1% à 7,4%). L'IRA est survenue chez 151 patients (38%, IC à 95%=33% à 43%).

Sur les 249 patients (62 %) sans IRA, 121 (49 %) sont sortis de l'urgence ou transférés en psychiatrie et cinq sont décédés.

Cependant, un homme de 34 ans avec des antécédents d'abus de substances qui est sorti du service d'urgence avec une fonction rénale normale a été retrouvé mort 22 jours après la visite au service d'urgence en raison de « causes non précisées » (taux de mortalité = 0,72 %, IC à 95 % = 0 à 2,1 %).

Un DFG initial inférieur à 60 avait la plus forte association avec le critère de jugement principal, avec un OR de 7,6 (IC à 95 % = 3,2 à 18). La CK, la pression artérielle systolique et le sexe n'étaient pas associés au critère de jugement principal.

les 257 patients (64%) avec un eGFR initial  $\geq 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> avec 137 (53 %) admis à l'hôpital et 120 (47 %) renvoyés chez eux ou transférés en psychiatrie, aucun n'a nécessité d'hémodialyse.

### III.3 Des épreuves de l'évaluation et de la prise en charge de la rhabdomyolyse :

#### Le traitement au bicarbonate et au mannitol de la rhabdomyolyse traumatique revisité:

(L'article est reçu le 22 Décembre 2015 et publié le 14 Mars 2016).

**Jamison Nielsen et al.** ont mené une étude prospective de 77 patients présentant une créatine kinase supérieure à 2000U/L sur période de 10ans (1993-2002) du département de chirurgie, université des sciences de la santé de l'Oregon Portland. Le choc, le score de gravité des blessures, la transfusion ont été évalués.

Le protocole de la prise en charge de la RML a été initié pour une CK supérieure à 10 000 U/L (première moitié de l'étude) ou supérieure à 20 000U/L (deuxième moitié).

Le but de cette étude était : connaître l'impact de PR (protocole de RML) avec mannitol et bicarbonate sur la prévention de dysfonction rénale aiguë (IRA), créatinine  $\geq 2$ mg/dl.

**Tableau 18** les caractéristiques démographiques des patients

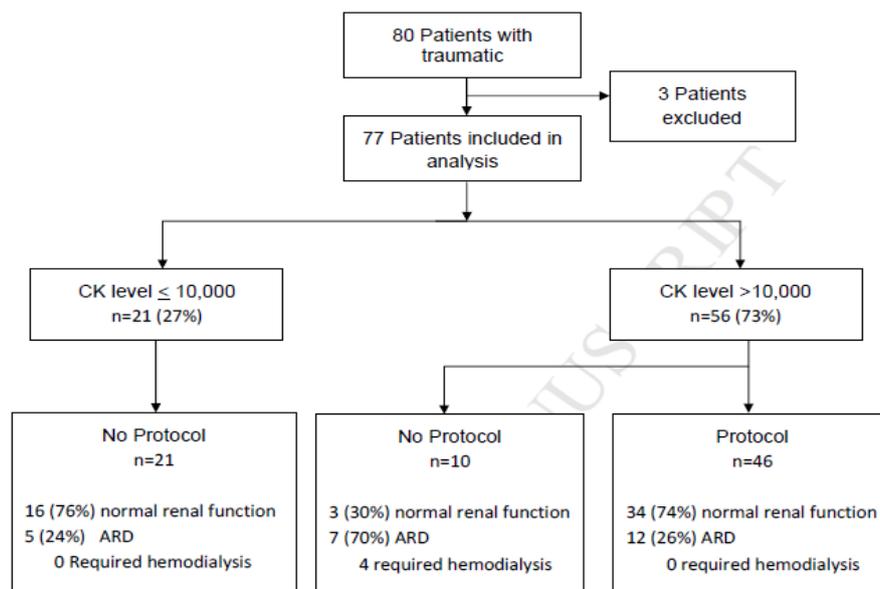
Variables	n=77
Age(années) :	
Moyenne	39 $\pm$ 17
Médiane	37
Sexe :	
Male	61
ISS :	
Moyenne	22 $\pm$ 14
Médiane	22
Choc †	26
Contraste IV(%)‡	50
Transfusion massive§	18
Fasciotomie	21
ARD	24
Hémodialyse nécessaire	4
Mort dans les 30 jours	9

CK = créatine phosphokinase; ISS = score de gravité des blessures ; ARD = dysfonctionnement rénal aigu, défini comme créatinine > 2,0 mg/dL. \* Les données sont exprimées en n (%), sauf indication contraire. † Choc = pression systolique < 90 mmHg à l'admission. ‡ Contraste IV = exposition à des produits de contraste intraveineux pendant les 48 premières heures d'admission. § Transfusion massive = > 10 unités de concentrés de globules rouges durant les 24 premières heures d'admission

Un pic de CK < 10 000 U/L a été noté chez 21 de ces patients, 22 avaient un pic de CK entre 10 000 et 20 000 U/L, et 34 avaient un pic de CK > 20 000 U/L. La plupart des patients étaient grièvement blessés (ISS moyen = 23 + 14), dont 35 % qui se sont présentés en état de choc, 29 % qui ont nécessité une transfusion massive et 27 % qui ont subi une fasciotomie pour syndrome des loges des extrémités . Les deux tiers (66,3 %) des patients ont été exposés à des agents de contraste radiographiques (TDM et/ou angiographie). Le temps moyen entre l'admission et le niveau maximal de CK était de 21,7 + 20,7 heures.

Dans l'ensemble, 24 patients (31 %) ont développé une IRA, quatre (5 %) ont été dialysés et neuf (12 %) sont décédés. Le schéma illustre la répartition des patients en fonction des niveaux de pic de CK, de l'utilisation de la RP et de la fonction rénale.

Sur les 21 patients avec une CK inférieure ou égale à 10 000 U/L, aucun n'a été traité avec le protocole. Quarante-six des 56 patients avec une CK > 10 000 U/L ont reçu le PR.



### ARD : Acut renal dysfonction

Parmi les patients qui avaient une CK > 10 000 U/L, un pourcentage plus élevé a progressé vers l'IRA dans le groupe analyses univariées, l'âge, le choc et le pic de CK étaient les seuls facteurs de risque identifiés pour le développement de la IRA avec un seuil p < 0,2 pour une évaluation plus approfondie en analyse multivariée.

L'âge médian des patients atteints de IRA était de 40 ans contre 33 ans pour les patients sans IRA. L'ISS, la transfusion massive et l'exposition au contraste IV ne répondaient pas aux critères d'analyse multivariée.

**Tableau 19 Analyse univariée des facteurs de risque de développement d'une insuffisance rénale aiguë**

Variable	Fonction rénale normale n=53	ARD N=24	Valeur p
Age (années)*	33	40	<b>0,029</b>
Sexe masculin+	77,4%	79,2%	0,859
Score de gravité des blessures <sup>†‡§</sup>	21,5± 13,6	23,8 ±16 ,4	0,517
Choc à l'admission(PAS≤ 90 mm Hg)+	28,3%	45,8%	0 ,1319
Délai de traitement (heures entre la blessure et l'admission)*	1	1,14	0,243
Transfusion massive (≥10 unités en 24 heures)+	20,8%	29,2%	0,419
Exposition au contraste intraveineux+	66%	62,5%	0,763
Pic CPK(U /L)*	16,4	24,767	0,054

**ARD, défini comme une créatinine sérique > 2,0 g/dL**

**\* Données non paramétriques exprimées en valeurs médianes, évaluées avec le test U de Mann-Whitney.**

**† Données catégoriques exprimées en pourcentage et analysées avec Pearson Chi-square.**

**‡ Données paramétriques exprimées en moyenne +/- écart standard et analysé avec un test t d'échantillons indépendants.**

**§Le score de gravité des blessures (ISS) varie de 1 à 75, les scores les plus élevés indiquant une blessure plus grave .**

**Tableau 20 facteurs de risque indépendant de l'IRA par régression logistique multivariée**

Variable	Odds ratio	Valeur p
Age*	1,023	0,162
Choc à l'admission(PAS≤ 90 mm Hg)+	2,587	0,087
Protocole de traitement	0,175	<b>0,030</b>
Pic CPK 2000-10,000U/L.	1(référence)	
Pic CPK ≥10,000	8,639	<b>0,016</b>

**ARD = dysfonctionnement rénal aigu, Cr sérique > 2,0 mg/dL ; Protocole de traitement = patient a reçu une diurèse alcaline forcée selon notre protocole de rhabdomyolyse. \* L'âge en tant que variable continue et l'OR reflète l'augmentation associée à chaque année de vie. † Les seuils de CK ont été comparés à la catégorie de référence de 2 000 à 10 000.**

contrôle de toutes les variables avec un  $p < 0,2$  en analyse uni-variée, seul le niveau maximal de CK était un facteur indépendant prédictif positif d'un risque accru de IRA (OR = 8,639 pour CK > 10 000) et le protocole de traitement s'est avéré protecteur (OR de 0,175).

En prenant l'inverse de l'odds ratio pour le protocole, il y avait près de 6 fois plus de chances de développer une IRA en l'absence d'une diurèse alcaline forcée.

Des complications attribuées au protocole de rhabdomyolyse ont été notées chez quatre des 46 patients (8,7%). Trois (6,5 %) patients ont développé une surcharge volumique intravasculaire réversible et ont été traités avec du furosémide et une diminution de l'administration de liquide. Un patient (2,2 %) est devenu gravement acidothique (pH = 7,78) et a été traité par l'acétazolamide et l'arrêt de l'administration de bicarbonate. Ces complications n'ont pas entraîné de morbidité identifiable à long terme. Ils ont également constaté qu'un pic de CK > 10 000 U/L était un prédicteur indépendant du développement de la IRA, après prise en compte de l'âge, du choc et de l'utilisation du protocole.

**Purification du sang avec un adsorbant de cytokines pour l'élimination de la myoglobine chez les patients gravement malades atteints de rhabdomyolyse sévère**

(Reçu: 4 décembre 2020, accepté: 13 janvier 2021, publier: 28 janvier 2021)

**Christina Scharf et al.** ont fait une étude observationnelle rétrospective monocentrique, portant sur les effets du traitement par cytokines Cytosorb® (CS) chez les patients gravement malades atteints d'IRA et de rhabdomyolyse. Pour savoir si la myoglobine peut être éliminée avec succès par l'adsorbant de cytokines intégré dans un Système de dialyse à haut flux.

43 patients étaient compris entre 10/2014 et 05/2020 pendant leur séjour dans deux unités de soins intensifs de l'hôpital LMU de Munich Germany. Les patients qui ont été seulement inclus dans la population de l'étude sont seulement ceux chez qui le traitement par CS était > 90 minutes et le taux de myoglobine sérique était > à 5000 ng/ml avant le traitement CS. Les temps de mesure des valeurs de laboratoire étaient : j-1 : 24 à 36 h avant le début du traitement par CS, j0 : 0-12 h avant le début du traitement CS (=directement avant le traitement) et j1 : 12 à 24 h après le début du traitement par CS (=fin du traitement ou immédiatement après la fin).

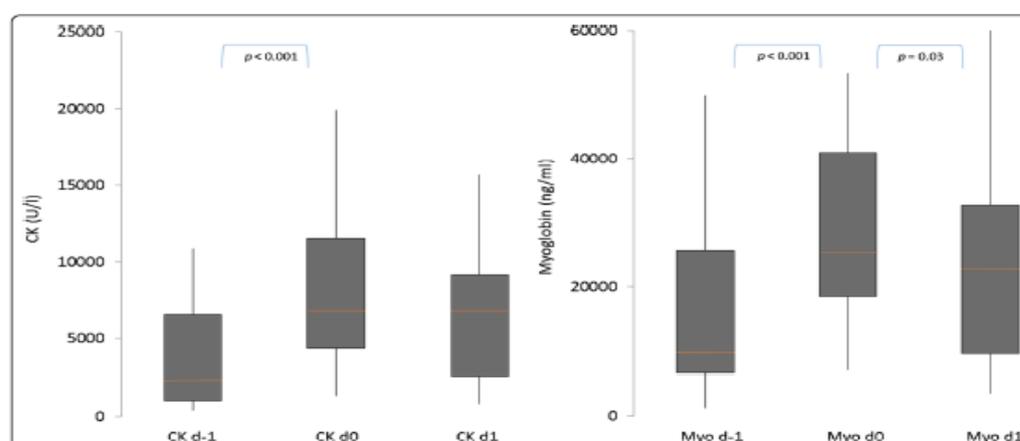
**Tableau 21 caractéristiques du patient et mesures de laboratoire**

	n% ou médian (intervalle : min, max)
Caractéristiques du patients	
Age	56 (18-84)
Genre : homme/femme	33 (76.7)/10 (23.3)
IMC (kg/m2)	26.7 (15.2-45)
Traitement par ECMO	14 (32.6)
Jours aux USI jusqu'au traitement	2 (0-30)
Mortalité sur 7 jours	11 (25.6)
Mortalité à l'hôpital	29 (67.4)
Score SOFA le jour du traitement	19 (8-23)
SAPS II le jour du traitement	80 (40-115)
Mesures en laboratoire	
Myoglobine j-1 (ng/ml)	9938 (1253-260 000)
Myoglobine j0 (ng/ml)	25281 (7033-252 000)
Myoglobine j1 (ng/ml)	22871 (3548-163 000)
Ck j-1 (U/l)	2389 (96-33643)
CK j0 (U/l)	6752 (855-200 000)
Ck j1 (U/l)	6652 (822-90 350)

**IMC: Indice de masse corporelle, ECMO: oxygénation par membrane extracorporelle , USI: unité de soins intensifs, SOFA : évaluation séquentielle des défaillances organiques, SAPS : score simplifié de physiologie aiguë, CK : créatine kinase, j : jour**

Une réduction significative de la myoglobine ( $P=0.03$ ) a pu être observée après le traitement par CS avec un changement relatif médiane de 29,4 %.

La **figure 29** montre l'évolution de la CK et de la myoglobine avant et après le traitement par CS sous forme de diagramme en boîte.

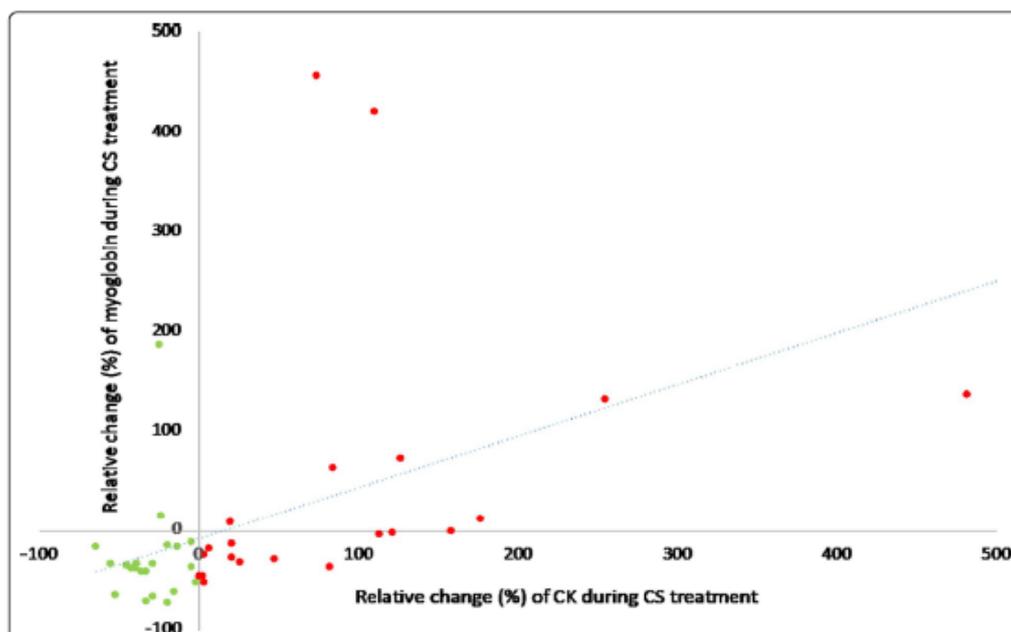


**Figure29: Valeurs de la CK et de la myoglobine de tous les patients à différents moments.**

**Myo: Myoglobine, CK: créatine kinase, j-1 : 24-36 h avant traitement Cytosorb®, j0 :0-12 h avant le traitement CS, j1 : 12-24 h après le début du traitement Cytosorb®, la ligne orange représente la médiane, les cases grises :gamme de l'interquartile et les moustaches sont limitées à 1,5 fois la gamme interquartile**

Le seul facteur significatif qui influence le changement relatif de la myoglobine était le changement relatif de CK au cours de la même période ( $p < 0,001$ ).

Au cours de la RML, l'effet de CS est souvent difficile à détecter dans les mesures de laboratoire. Les patients ont été divisés en deux groupes selon que la CK augmentait ou diminuait après l'application de la CS. Le groupe 1 ( $n=21$ ) été défini comme des patients avec une diminution de la CK après le traitement et le groupe 2 ( $n=22$ ) a été défini comme des patients avec une augmentation de la CK, ce qui équivaut à une lésion musculaire en cours. La **figure 30** montre le changement relatif  $=100 - (100/\text{paramètre d0}) * \text{paramètre d1}$  de la myoglobine et de la CK après le traitement par CS.



**Figure30: Modification relative (%) de la myoglobine et de la CK pendant le traitement par CS.**

**CK: créatine kinase, CS :Cytosorb®, points verts : diminution de la CK au cours du traitement par CS (=groupe 1), points rouges : augmentation de la CK pendant le traitement par CS (=groupe 2).**

Les résultats détaillés des niveaux de CK et de myoglobine et leur changement relatif dans les deux groupes différents se trouvent dans le **tableau 22**.

**Tableau 22 CK et myoglobine dans les deux groupes différent.**

CK	Médian (IQR) ou changement relatif (IQR)	Myoglobine	Médian (IQR) ou changement relatif (IQR)
<b>Groupe 1 (diminution de la CK)</b>			
CK j-1	2715 (887-6392)	Myoglobine j-1	16 417 (6474-25 622)
CK j0	6982 (4605-9903)	Myoglobine j0	29 514 (20 744-38 317)
CK j1	4962 (2802-7946)	Myoglobine j1	19 355 (10 481-29 667)
$100 - ((100/CK\ j-1) * CK\ j0)$	132% (29-513)	$100 - ((100/Myo\ j-1) * Myo\ j0)$	73% (37-132)
$100 - ((100/CK\ j0) * CK\ j1)$	-28% (-39, -19)	$100 - ((100/Myo\ j0) * Myo\ j1)$	-38% (-53, -18)
<b>Groupe 2 (augmentation du CK)</b>			
CK j-1	1833 (776-4011)	Myoglobine j-1	9406 (5081-10 701)
CK j0	4178 (2232-11 731)	Myoglobine j0	23 264 (12 956-27 769)
CK j1	11 819 (5112-20 193)	Myoglobine j1	24 297 (14 044-53 745)
$100 - ((100/CK\ j-1) * CK\ j0)$	126% (79-283)	$100 - ((100/Myo\ j-1) * Myo\ j0)$	166% (97-351)
$100 - ((100/CK\ j0) * CK\ j1)$	78% (21-126)	$100 - ((100/Myo\ j0) * Myo\ j1)$	-4% (-30, 69)

### III.4 LA RHABDOMYOLYSE ET LE COVID-19 :

La pandémie de SARS-CoV-2 continue d'affecter les populations du monde entier, il est essentiel de reconnaître les facteurs de risque et les diverses manifestations d'infection pour améliorer notre capacité à gérer les patients atteints de cette maladie.

La COVID-19 est rarement associé à une rhabdomyolyse sévère et son incidence n'est bien rapportée. La RML chez les patients COVID+ était présentés comme symptôme à l'admission, ou d'apparition tardive comme complication de cette infection virale.

Les articles étudiés sont :

1-Des rapports des cas :

- Effet bénéfique du dantrolène dans le traitement de RML comme complication tardive potentiellement associée à COVID-19 : à-propos d'un cas
- Rhabdomyolyse chez les patients hospitalisés pour une infection au COVID-19 : une série de cinq cas, Washington, USA

2-Etude d'observation rétrospective de 140 cas

**Effets bénéfiques du dantrolène dans le traitement de la rhabdomyolyse comme complication tardive potentielle associée à COVID-19 : un rapport de cas.**

(Publier: 08 Février 2021/ European Journal of Medical Research)

Le rapport de cas mené par **Nobutaka Chiba et al.** présente un homme de 36 ans au service des urgences (Nihon University Hospital, Tokyo, Japan) avec un COVID-19 sévère compliqué par une rhabdomyolyse et une forte fièvre. Après son admission, son état a continué à se détériorer, avec une température corporelle élevée. Ils l'ont mis sous favipiravir ( 3600 mg le jour 1 et 1600 mg par jour le jour 2 et par la suite, traitement médian de 14 jours ( IQR : 12 à 14 jours)).

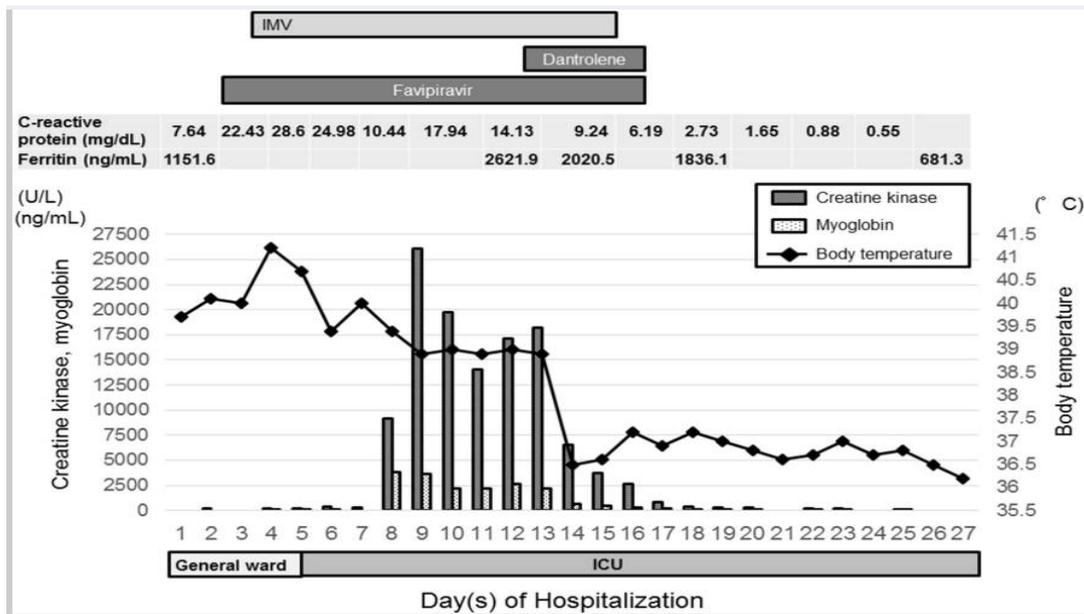
Le 9ème jour d'hospitalisation, son examen de laboratoire a révélé que les taux de CK et de myoglobine ont commencé à augmenter (26 046 U/L et 3668 ng/mL respectivement)

**(Fig.31).**

Après la thérapie liquidienne, les taux de CK et de myoglobine ont eu tendance à diminuer (à 14 047 U/L et 2179 ng/mL, respectivement). Cependant, le jour suivant, bien qu'il ait continué à recevoir une réanimation liquidienne, ses taux de CK et de myoglobine étaient de nouveau élevés (à 18 205 U/L et 2612 ng/mL, respectivement), et sa température corporelle élevée ainsi que ses taux de CRP et de ferritine persistaient **(Fig. 31).**

Le patient a été diagnostiqué comme souffrant d'une hyperthermie maligne associée à une complication tardive du COVID-19, bien qu'il n'ait pas de prédisposition héréditaire à l'hyperthermie maligne ou au syndrome malin des neuroleptiques.

Ils ont commencé à lui administrer 20 mg de dantrolène par voie intraveineuse 4 fois par jour de 14 à 16 jours après l'admission et 50 mg par voie orale 3 fois par jour pendant les deux jours suivants. En conséquence, une diminution des taux de CK et de myoglobine a été observée avec un soulagement rapide de la fièvre élevée. Il est intéressant de noter qu'une diminution des taux plasmatiques de CRP et de ferritine a été constatée simultanément **(Fig 31)**



**Figure 31: Évolution clinique du patient.**

**Effet de l'administration de dantrolène sur la créatine kinase, la myoglobine et la température corporelle. Réduction des marqueurs inflammatoires, notamment de la protéine C-réactive et de la ferritine.**

**IMV** : Intensive mechanical ventilation, **ICU** : Intensive care unit.

**Dantrolène** : inhibiteur de la libération de  $Ca^{2+}$  de réticulum sarcoplasmique dans les fibres musculaires squelettiques et bloquer IL-6, également utilisé comme marqueur pour prédire la détérioration de la maladie SARS-CoV-2.

**Favipiravir** : (pyrazine organofluorée) produite par la société Japonaise comme antiviral contre les virus à ARN, il a été suggéré comme traitement possible de la COVID-19.

### **Rhabdomyolyse chez les patients hospitalisés pour une infection au COVID-19 : cinq séries de cas**

**Shikha G khosla et al.** ont décrit une série de 5 cas publié le 6 décembre 2020 . Les 5 cas ont été admis avec une pneumonie COVID-19 entre le mois de mars et le mois de mai et ont eu de graves lésions musculaires, comme le démontre une élévation significative ( $\geq 5$  fois la limite supérieure de la normale) des niveaux de créatinine kinase probablement secondaires au SARS-CoV-2.

**Tableau 23 Tableau représente les 5 cas qui atteints de RML comme complication du COVID**

Les cas	Cas 1	Cas 2	Cas 3	Cas 4	Cas 5
Sex	Homme afro-américain	Homme race blanche	Homme afro-américain	Homme afro-américain	Homme afro-américain
L'âge (ans)	65	78	67	58	64
Les antécédents	Hypertension Hyperlipidémie Apnée obstructive du sommeil Essoufflement Toux, diarrhée	Diabète type 2 HTA Hyperlipidémie Grave régurgitation de valve mitrale Insuffisance cardiaque Somnolence Hypoxie	Diabète type 2 HTA Hyperlipidémie IRC hyperkaliémie	Diabète type 2 HTA Hyperlipidémie	Diabète type 2 HTA HIV
Pic de CPK (U/L)	7854	≥22000	≥6164	4625	3135
Complication	Transaminite Une hypoxie IRC Oligurie	Choc septique Acidose métabolique et lactique Hyperkaliémie Hypotension Anurie		Maux de tête Essoufflement toux sèche Transaminite IRC Hypoxie	Essoufflement Nausées Vomissement Hyperthermie Hypoxie Transimite
Traitement	Les anticoagulants Azithromycine Tocilizumab	Assistance presso statique Hémodialyse Hydroxy -chloroquine Méthylprednisolone Vit C	Hémodialyse Hydroxy chloroquine Azithromycine stéroïdes	Oxygénation Anticoagulation Les stéroïdes Remdesvir Plasma de convalescent	oxygénation Azithromycine VitC VitD

L'âge médian de ces patients était de 65 ans et la plupart d'entre eux souffrait de diabète et d'hyperlipidémie. Tous les patients étaient des hommes hypertendus, 4 /5 avaient une fonction rénale préservée au départ ou atteints d'insuffisance rénale chronique(IRC) stade 1 ou de stade 2. Cependant, la plupart d'entre eux ont subi des lésions rénales importantes et au moment de leur sortie, un patient était de stade 2 IRC , 2 étaient de stade 3 IRC, et 2 patients souffraient d'insuffisance rénale et sont décédés des suites de complications de l'infection par le SRAS-COV-2.

Aucun des patients n'a eu de convulsions ou de maladie du tissu conjonctif. Un traitement par statine a été maintenu chez tous les patients présentant une augmentation de la CK. Des lésions musculaires causées par divers virus ont été rapportées dans la littérature. La présentation typique est une myalgie ou une polymyosite.

En revanche, la plupart de ces patients avec des taux de CK significativement élevés ne se sont pas plaints d'une augmentation des douleurs musculaires.

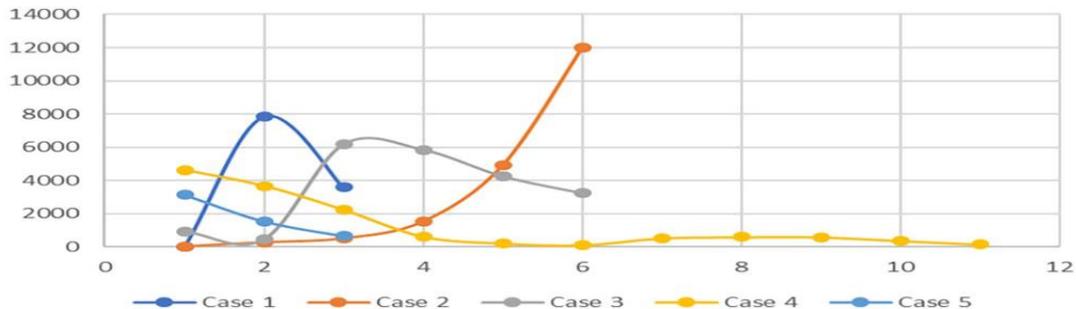


Figure 32: Résumé les tendances de la CK au cours de l'hospitalisation de chaque cas.

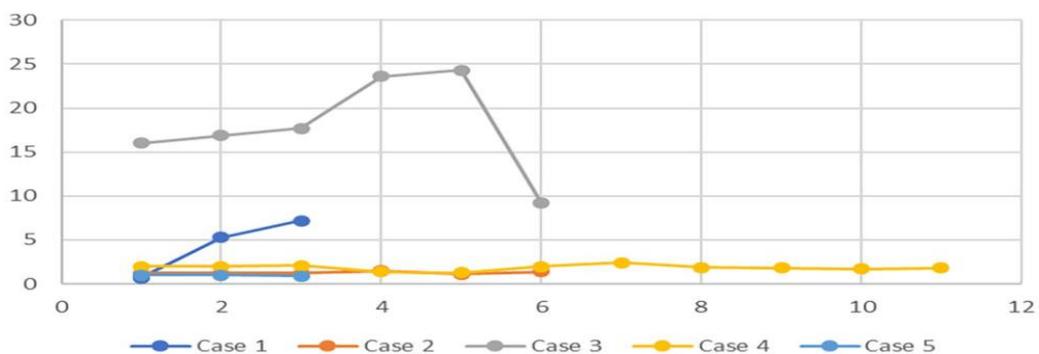


Figure 33: Résumé les taux de créatinine correspondant aux tendances de la CK chez ces patients

Le pic de créatinine s'est produit avec ou peu de temps après l'augmentation de la CK, mais n'a pas baissé de manière constante au même rythme. Le cas 2 était unique dans notre série car il a contracté une infection au SARS-CoV-2 pendant son hospitalisation.

Son niveau de CK est resté stable au début de la pneumonie COVID-19, du syndrome de détresse respiratoire aiguë et du choc septique. Cependant, il s'est rapidement détérioré après la trachéotomie et la procédure du tube G. Le diagnostic clinique était celui d'une tempête de cytokines liée au COVID19 précipitée par les procédures per-opératoires, car aucune autre cause n'a été identifiée. Le patient n'avait pas d'hyperthermie maligne, ni aucune autre complication liée à la procédure.

Le cas 5 a eu l'évolution la plus courte et les meilleurs résultats avec la rhabdomyolyse et était le seul patient non sous statine au moment de l'admission.

**Rhabdomyolyse chez les patients COVID-19 : une étude observationnelle rétrospective (7 janvier 2021).**

**Magued W Haroun et al.** ont mené cette étude à fin de décrire l'incidence, les caractéristiques cliniques et les résultats des patients hospitalisés avec COVID-19 qui ont développé une rhabdomyolyse. Une cohorte d'observation rétrospective était composée de patients qui ont été admis et dont l'évolution a eu lieu entre le 16 mars et le 27 mai 2020, y compris ces dates dans un seul centre du Bronx, à New York. Tous les patients hospitalisés consécutifs atteints de COVID-19 confirmé en laboratoire ont été identifiés. Les patients avec un pic de créatine kinase totale (CK) supérieur à 1 000 U/L ont été examinés ; 140 patients ont été inclus dans l'étude. Les principaux résultats au cours de l'hospitalisation étaient le traitement par épuration extra-rénal et la mortalité à l'hôpital.

Les données de laboratoire pendant l'hospitalisation sont résumées dans le **tableau 24**. La CK médiane à l'admission était de 1 323 U/L (IQR : 775 - 2 848). La CK médiane à la sortie parmi les survivants était de 852 (IQR : 170 - 1 788). La créatinine médiane à l'admission était de 1,78 mg/dL (IQR : 1,23 - 3,06).

**Tableau 24 Données de laboratoire pendant l'hospitalisation.**

Données du laboratoire	Patients (140)	Intervalle de référence
<b>Créatine kinase U/L</b>		
Admission médiane (IQR)	1323 (775-2848)	<200U/L
Pic médiane (IQR)	2209 (1283-4161)	<200U/L
<b>Créatinine mg/dL</b>		
Admission médiane (IQR)	1,78 (1,23-3,06)	<1,20
Pic médiane (IQR)	3,02 (1,60-6,48)	<1,20
<b>Protéine C-réactive mg/dL</b>		
Pic médiane (IQR)	21,2 (10,6-33,1)	<0,8 mg/dL
<b>D-Dimers µg/mL FEU</b>		
Pic médiane (IQR)	6,88 (2,29-20)	0,00-0,05 µg/mL FEU
<b>Score Mc Mahon à l'admission</b>		
6< n°. (%)	31 (22,1)	
6>= n°. (%)	109 (77,9)	

**IQR - intervalle interquartile ; FEU - unités équivalentes de fibrinogène.**

Sur les 140 patients inclus dans cette étude, 74 (52,9 %) sont sortis de l'hôpital et 66 (47,1 %) sont décédés à l'hôpital. 112 patients (80 %) ont développé une IRA, dont 24 (17,1 %) ont nécessité une thérapie d'épuration extra-rénale (EER). 5 patients nécessitaient une EER sont soit décédés avant le début de l'EER ou la famille a refusé la thérapie.

L'incidence de la rhabdomyolyse parmi tous les patients COVID-19 admis dans cet hôpital au cours de la période d'étude était de 16,9%. Le taux de mortalité à l'hôpital chez les patients COVID-19 qui ont développé une rhabdomyolyse était (47,1%). L'incidence de l'EER chez les patients COVID-19 qui ont développé une rhabdomyolyse était trois fois plus que l'incidence chez les patients COVID-19 qui n'avaient pas une RML (17,1 contre 2,9 %).

**Tableau 25 Résultats par rapport à toutes les admissions COVID-19 au cours de la même période**

	Patients admis avec COVID-19 et pic de CPK<1000 U/L	patients admis avec COVID-19 et pic de CPK>1000 U/L	Le total
N	685	140	825
EER d'apparition récente n°. (%)	20 (2,9)	24 (17,1)	44 (5,3)
Mortalité à l'hôpital n°. (%)	181 (26,4)	66(47,1)	247 (29,9)

CK - créatine kinase; EER épuration extra-rénale ; COVID-19 - maladie à coronavirus 2019.

Les patients qui ont développé une rhabdomyolyse présentaient des taux de mortalité et d'épuration extra-rénale plus élevés que les patients COVID-19 avec un pic de CK inférieur à 1 000 U/L. La plupart des patients (94 %) de cette cohorte présentaient un pic de CK lors de l'admission ou dans la semaine suivante. Seulement 5 % des patients de cette cohorte ont développé une rhabdomyolyse tardive lors de l'admission.

## IV. Discussion :

L'incidence de la RML chez les patients chirurgicaux et traumatisés gravement malades est sous-estimé, une surveillance régulière et une détection précoce des taux sérique élevés de CPK et de myoglobine chez ces patients sont recommandées afin de reconnaître et de traiter la rhabdomyolyse en temps opportun et ainsi prévenir le développement d'IRA.

Dans l'ensemble de spectre clinique des lésions musculaires, la CPK reste le marqueur le plus utilisé depuis les années quatre-vingt pour poser le diagnostic de la rhabdomyolyse.

Une revue systématique récente publiée en 2019, dans le but était de donner une définition standardisée commune de la rhabdomyolyse a conclu qu'une valeur seuil de CPK > 1000 UI/L confirme la pathologie (60).

**Abhiman et al.** ont constaté qu'une valeur d'ASAT supérieure ou égale à 110 U/L présente une sensibilité et spécificité élevée pour prédire un taux de CPK > 5000 U/L dans la rhabdomyolyse, toutefois, les données de cette étude sont dérivées d'un seul centre de soins tertiaires et d'un laboratoire de référence associé, ce qui a limité la généralisation à une population militaire typique, jeune et en bonne santé en service actif ou à d'autres environnements. De plus, cette étude est rétrospective et de nombreux patients n'avaient pas de données sur la CPK et les enzymes hépatiques associées pour tous les jours d'admission, ce qui augmente le risque de biais. Les efforts visant à minimiser ce risque de biais comprenaient l'utilisation d'un échantillonnage consécutif et de critères d'inclusion et d'exclusion sélectifs. Donc d'autres études seront nécessaires pour confirmer ou infirmer l'utilité de l'ASAT dans le diagnostic de la RML en l'absence de CK.

Pour la valeur pronostique des marqueurs de la rhabdomyolyse, les avis des auteurs sont vastement variables. Les résultats de **Subramanien et al.** ont constaté le rôle important de la de CPK dans la prédiction de l'insuffisance rénale dans la rhabdomyolyse post-traumatique.

**Saeed Safari et al.** dans une revue de la littérature publiée en 2016 ont confirmé le rôle de l'étiologie de la RML (traumatique ou pas traumatique) dans la valeur de CPK prédictive d'une insuffisance rénale (61). Il y a une corrélation significative entre le niveau moyen de CPK et le risque d'IRA induite par l'écrasement.

En revanche, d'autres études n'étaient pas du même avis. **Jamison Nielsen et al.** Ce dernier a constaté qu'un pic de CPK > 10000 U/L est un prédicteur indépendant du développement de l'IRA. Mais l'utilisation des niveaux de CPK pour prédire les complications rénaux à long terme reste à nos jours controverser vue que le marqueur biologique qui contribue à l'installation de l'insuffisance rénale de la rhabdomyolyse est la myoglobine. Et concernant l'efficacité d'une diurèse alcaline forcée avec du mannitol et du bicarbonate dans la préservation de la fonction rénale chez les patients atteints de rhabdomyolyse que l'utilisation de PR était significativement associée à une diminution des chances de

développer une IRA chez les patients avec un pic de CK > 10 000 U/L.

**Simpson et al.** dans leur évaluation de la valeur pronostique de CPK, ont trouvé que la créatine kinase n'est pas un prédicteur spécifique ou précoce de l'IRA chez les patients atteints de rhabdomyolyse. Bien qu'un pic de créatine kinase d'au moins 5 000 U/L soit un marqueur sensible (et non spécifique) de l'insuffisance rénale nécessitant une EER, le pic de créatine kinase reste un marqueur pronostique peu spécifique et il s'agit souvent d'une découverte tardive. Un score Mc Mahon d'au moins 6 calculé à l'admission permet d'identifier de manière plus sensible, plus spécifique et plus rapide les patients à risque d'insuffisance rénale nécessitant une EER.

Quant à la myoglobine, plusieurs études ont été réalisées afin d'examiner son rôle dans la prédiction de l'IRA. **Nithin Abraham Raju et al.** ont considérés que la myoglobine sérique comme un test plus sensible et spécifique que la CPK sérique, d'après leurs résultats elle est le meilleur prédicteur de l'IRA. **Vladimir Premru et al.** dans leurs travaux indiquent que les taux de la myoglobine sérique étaient liés le plus significativement au développement de l'insuffisance rénale et au besoin d'hémodialyse.

La myoglobinurie est détectée par la bandelette urinaire, lorsque la myoglobine urinaire dépasse 100mg/dl. Elle manque de sensibilité en tant que test de la rhabdomyolyse car la recherche systématique de myoglobine par bandelette urinaire peut être négative chez la moitié des patients atteints de rhabdomyolyse.

**Brian E GRUNAU ET al.** ont constaté que avec des valeurs initiales de créatinine kinase > 1 000 U/L, l'incidence de décès ou d'hémodialyse était de 8 % dans les 30 jours. Les patients avec des taux de filtration glomérulaire estimés initiaux > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> semblent être à faible risque de décès ou d'HD.

La réanimation liquidienne à haut volume et l'administration du bicarbonate de sodium et de diurétique ont un rôle néphro-protecteur chez les patients à haut risque d'insuffisance rénale. L'objectif principale du traitement est de prévenir l'IRA en maintenant un débit urinaire de 200 à 300 ml/ h. le mannitol en tant que traitement osmotique peut être utile(62).

La myoglobine est éliminée plus rapidement que la CPK sérique des patients traités pour rhabdomyolyse. Dans ce contexte, **Helena Lappalainen et al.** suggèrent que le taux de myoglobine sérique plus tôt que celui de la CPK devrait être utilisé pour guider le

traitement. Cependant, une interprétation prudente de toutes les données disponibles indique que lorsque la concentration sérique de myoglobine dépasse 300 nmol/l, une diurèse alcaline forcée doit être envisagée et initiée lorsque le niveau dépasse 500 nmol/l. Le traitement peut être interrompu lorsque le taux de myoglobine sérique déterminé après 24 heures diminue à un niveau de 60 nmol/l à condition que la fonction rénale soit préservée (63).

Quant à l'adsorbant de cytokines Cytosorb<sup>®</sup>, une première analyse de son efficacité intégrée dans un système de dialyse continue à haut flux pour l'élimination de la myoglobine chez les patients gravement malades atteints de rhabdomyolyse sévère faite par **Christina Scharf et al.** a montré une réduction significative de taux de myoglobine. Il faut noter qu'il n'y avait pas de groupe témoin, donc l'évaluation de la cinétique de la myoglobine sans administration de cytokines Cytosorb<sup>®</sup> n'a pas été réalisée, outre l'épuration extra-rénale peut en avoir un rôle mineur.

Chez les patients présentant une augmentation de CK après traitement avec cytokines Cytosorb<sup>®</sup>, l'effet pourrait être masqué par une RML soutenue. Des essais cliniques prospectifs seraient utiles pour étudier ses avantages pour éviter des lésions rénales permanentes.

Les études ont montré que les marqueurs biologiques LDH et aldolase peuvent être élevés dans la RML mais n'ont pas d'intérêt en pratique du fait d'un manque de sensibilité.

Il est maintenant bien établi que COVID-19 peut avoir une grande variété de manifestations, y compris la rhabdomyolyse.

La manifestation de la RML chez les patients atteints de ce virus peut se varier d'une présentation initiale à une complication tardive. La physiopathologie du COVID n'est pas encore claire.

Un rôle attribué au dantrolène dans la prise en charge de la RML due au COVID-19 à cause de ses caractéristiques comme un antagoniste du récepteur de la ryanodine et comme agent anti-inflammatoire. Son efficacité est rattachée à sa capacité d'agir sur un canal de libération de calcium du réticulum sarcoplasmique dans les fibres musculaires squelettiques, d'inhiber la libération de Ca et de bloquer l'interleukine (IL)-6 (cytokine pro-inflammatoire). Il est suggéré que les effets anti-inflammatoires du dantrolène pourraient contribuer à la résolution de la rhabdomyolyse et de la fièvre élevée chez les patients atteints de COVID-19.

La rhabdomyolyse accompagnée d'une forte fièvre est une complication rarement rencontrée dans les cas de COVID-19. Les mécanismes sous-jacents pourraient être similaires à la pathogénie de l'hyperthermie maligne.

Selon **Magued WHaroun et al.** (une étude observationnelle rétrospective 140 cas), les niveaux de CK à l'admission et les niveaux de CK de pointe ne se sont pas révélés être des prédicteurs statistiquement significatifs d'une nouvelle thérapie d'épuration extra-rénale ou de la mortalité. On peut clairement noter que les taux de mortalité et la nécessité d'une EER chez les patients COVID+ diagnostiqué par une RML sont très élevés. Le score de McMahon à l'admission avait la corrélation la plus forte avec la nécessité d'une thérapie, mettant en évidence sa valeur pronostique chez les patients COVID-19 atteints de rhabdomyolyse ainsi que son rôle dans l'orientation de l'initiation des thérapies de protection rénale.

## **Limite des recherches :**

La restriction de la recherche dans la base de données doit être mentionnée, il y a eu plusieurs études sans accès. Par conséquent, les données de notre travail peuvent ne pas refléter toute la littérature dans Pub-Med, science direct, BMC research notes. De plus, plusieurs articles ont été examinés par un seul évaluateur, ce qui peut entraîner une subjectivité de sélection, malgré les critères définis. Et afin d'éviter des erreurs d'interprétation, certains termes et schémas ont été maintenus dans leur version originale dans le corps du texte, en langue anglaise.

## **V. Conclusion :**

La rhabdomyolyse est une maladie potentiellement dangereuse vue le risque d'IRA et l'engagement de pronostic vitale. En revanche elle reste une pathologie dont l'incidence est sous-estimée par défaut de diagnostic. Le diagnostic est basé sur le contexte clinique et le dosage de CPK, qui reste le seul marqueur biologique utilisé pour poser le diagnostic. Les causes de la rhabdomyolyse sont nombreux et de mécanismes très différents, traumatiques et non-traumatiques. Les RML traumatiques sont de fréquences plus importantes.

L'IRA est la complication la plus redoutée au cours de la RML liée à la précipitation de myoglobine dans les tubules rénaux, qui est considérée le meilleur marqueur biologique prédicteur de cette complication.

Par contre le dosage de la myoglobine sérique n'est pas utilisé pour le diagnostic de la rhabdomyolyse mais peut être utilisé plus tard dans la prise en charge et le pronostic.

Le score McMahon permet d'identifier de manière plus sensible, plus spécifique et plus rapide les patients à risque d'insuffisance rénale nécessitant une épuration extra-rénale (EER).

Le traitement de la rhabdomyolyse est basé sur la correction des désordres métaboliques et la prévention de l'IRA. La pierre angulaire est l'optimisation de la diurèse et l'alcalinisation des urines.

Cette revue a regroupé des articles qui étudiés la rhabdomyolyse sur la démarche diagnostic, pronostic et thérapeutique. Dans ce contexte, notre étude peut présenter un référence pour de futurs projets potentiels.

## Recommandations\* :

\*Source : « Prise en charge des patients présentant un traumatisme sévère de membre(s) » REF commune SFAR- SFMU en association avec : SOFCOT, SCVE et le SSA, service d'anesthésie-réanimation et de médecine péri-opératoire, hôpitaux universitaires de Strasbourg , **2020** (64).

- Pour détecter le risque de survenue d'une insuffisance rénale aigue chez le patient atteint de rhabdomyolyse aigue post-traumatique après traumatisme de membre (s), il est probablement recommandé de réaliser :

-un bilan biologique répété associant un dosage plasmatique de la myoglobine, de la créatine phosphokinase (CPK) et de la kaliémie.

-un sondage urinaire permettant de monitorer la diurèse horaire et le PH urinaire ( objectif supérieure ou égale à 6.5) . **Grade 2+** ( Accort FORT)

- concernent les mesures de prévention de l'insuffisance rénale aigue chez le patient atteint de rhabdomyolyse aigue post-traumatique après traumatisme de membre, les préconisations sont celles des recommandations formalisées d'experts SFAR-SRLF de

2016 «insuffisance rénale aiguë en péri-opératoire et en réanimation». **Grade 2+** (Accord FORT) (65).

- Il faut probablement préférer les cristalloïdes aux colloïdes en cas de remplissage vasculaire. **(Grade 2+)** Accord FORT
- Il faut probablement préférer les solutés balancés en cas de remplissage vasculaire important. **(Grade 2+)** Accord FORT
- Il faut monitorer et optimiser le volume d'éjection systolique ou ses dérivés en période périopératoire afin de guider le remplissage vasculaire. **(Grade 1+)** Accord FORT
- Il faut probablement appliquer les mêmes recommandations en réanimation. **(Grade 2+)** Accord FORT
- Après stabilisation hémodynamique, il faut probablement éviter la surcharge hydrosodée en réanimation. **(Grade 2+)** Accord FORT

\*Source : Recommendations for the Management of Crush Victims in Mass Disasters : is a joint initiative of the Renal Relief Task Force of the International Society of Nephrology European Renal Best Practice, **2013** Feb. (66)

- Toutes les victimes d'écrasement devraient être acceptées pour des soins définitifs parce qu'une gestion appropriée des fluides peut empêcher l'IRA liée à l'écrasement, évitant ainsi le besoin de dialyse [**II.3.D ; II.4.A ; II.6**]
- La solution saline isotonique doit être privilégiée et les solutions contenant du potassium doivent être évitées à tout prix chez les victimes d'un écrasement en cas de catastrophe [**II.3.D ; II.4.A ; II.6.AB ; III.2.D ; V.2.B.3**]
- Par rapport à l'IRA due à d'autres causes, les complications potentiellement mortelles peuvent être plus fréquentes dans l'IRA liée à l'écrasement, ce qui peut nécessiter un début plus précoce et une dialyse plus fréquente [**V.3.AC**]
- L'hémodialyse intermittente devrait être la RRT préférée chez les victimes d'écrasement pour des raisons médicales et logistiques [**V.3.D**]

## Bibliographie

1. **JD, Warren et BlumbergsPC, ThompsonPD.** Rhabdomyolysis :areview. 25 :332-47 Penn AS. *Myoglobinuria. In :Engel AG, BankerBQ, editors. Myology. Newyork :Mc Graw-Hill ;1986.p.1785-805.* 2002.
2. **Caillard\_Anaïs.** Académie de paris, web, étude comparative de la myoglobine et des cpk dans le suivi de la rhabdomyolyse post\_traumatique.
3. **BOUTOUJA, de K.** 2009 — 10. A- Structure histologique du muscle strié squelettique.10.1- le Contingent musculaire ... 55. 1- Pathologies sans lésion anatomique. 56.
4. **walrand, Stéphane.** formation réseau UNUT 15-03-2008 rappels fonction structure métabolismes.
5. **Pillard, Docteur Fabien.** MCU-P Service d'Exploration de la Fonction Respiratoire et de Médecine du Sport ; Hôpital LARREY ; TOULOUSE.
6. **JP., Goussard.** Physiologie du muscle. Cours de Médecine 2018 (datede consultation 20/11/2019).
7. **Guis, S., Mattei, J.-P., Cozzone, P. J., & Bendahan, D.** Physiopathologie et tableaux cliniques des rhabdomyolyses. *Revue Du Rhumatisme*, 72(9), 796–806.  
doi:10.1016/j.rhum.2004.04.015 doi : 10.1016 / j.rhum.2004.04.015. (2005).
8. **Chavez LO, Leon M, Einay S, Varon J.** Beyond muscle destruction : A Systematic Review of Rhabdomyolysis For Clinical Practice. *Critical care*. 2016 ;20 :135.
9. **Par Anna Malkina, MD, University of California,.** Rhabdomyolyse, San Francisco Dernière révision totale déc. 2020 | Dernière modification du contenu déc. 2020  
<https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-g%C3%A9nitourinaires/l%C3%A9sion-r%C3%A9nale-a>.
10. **sAuthor :Marc L Miller, MDSection.** Clinical manifestations and diagnosis of rhabdomyolysi Editors :Ira N Targoff, MDJeremy M Shefner, MD, PhDDeputyEditor :Monica Ramirez Curtis, MD, MPH :Sep 27, 2019. .
11. **Cabral BMI, Edding SN, Portocarrero JP, Lerma EV.** Rhabdomyolysis. *Dis Mon*. 2020 Aug;66(8):101015. doi: 10.1016/j.disamonth.2020.101015.
12. **PAdnet, AP Forget, I Halle, Ph Boitti.** Rhabdomyolyses Service d'accueil et d'urgences, hôpital Roger-Salengro, CHU Lille, 59037 Lille cedex.

13. **Harrois, Anatole.** RHABDOMYOLYSE ET INSUFFISANCE RÉNALE AIGUË Département Anesthésie-Réanimation Chirurgicale, CHU Bicêtre, 78, Rue du Général Leclerc, 94270 Le Kremlin Bicêtre. E-mail : anatole.harrois@aphp.fr 2017.
14. **X, Poch E, Grau JM.** Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Engl J Med* 2009 ; 361 :62.
15. **Dimitriu A, Lupescu O, Ciurea N, et al.** Markers of inflammation in crushing trauma of the lowerlimbs. *Therapeutics, Pharmacology and Clinical Toxicology* 2016 ; 20 :20.
16. **Llach F, Felsenfeld AJ, Haussler MR.** The pathophysiology of altered calcium metabolism in rhabdomyolysis-induced acute renal failure. Interactions of parathyroid hormone, 25-hydroxycholecalciferol, and 1,25-dihydroxycholecalciferol. *N Engl J Med* 1981 ; 30.
17. **M, Bishop JE, Telfer N, et al.** Hypocalcemia and hypercalcemia in patients with rhabdomyolysis with and without acute renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1986 ; 63 :137.
18. **L, Hong S, Huang H, Yang M.**  
Rhabdomyolysis following status epilepticus with hyperuricemia : A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2018 ; 97 :e11281.
19. **Brochard L, Abroug F, Brenner M, Broccard AF, Danner RL, Ferrer M, Laghi F, Magder S, Papazian L, Pelosi P et al.** An Official ATS/ERS/ESICM/SCCM/SRLF Statement : Prevention and Management Of Acute Renal Failure in the ICU Patient : an international.
20. **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.
21. **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 :1862-7.
22. **Better OS, Stein JH.** Early management of shock and prophylaxis of acute renal failure in traumatic rhabdomyolysis. *N Engl J Med* 1990 ; 322 :825-9.
23. **JD., Knottenbelt.** Traumatic rhabdomyolysis from severe beating—experience of volume diuresis in 200 patients. *J Trauma* 1994 ;37 : 214-9.
24. **LM., Criddle.** Rhabdomyolysis. Pathophysiology, recognition, and management. *Crit Care Nurse* 2003 ;23 :14-22.
25. **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-

- 5.
26. <http://urgencetaysir.over-blog.com/article-traitement-des-rhabdomyolyses-traumatiques-et-non-traumatiques-72216565.html>.
27. **Biomnis, © 2012.** PRÉCIS DE BIOPATHOLOGIE ANALYSES MÉDICALES SPÉCIALISÉES /CREATINE-KINASE ET ISOENZYMES.
28. **Giannoglou, G.D, Y. S. Chatzizisis, and G. Misirli,.** The syndrome of rhabdomyolysis: Pathophysiology and diagnosis. *Eur J Intern Med*, 2007. 18(2): p. 90-100.
29. **M.J., Bugugnani.** CK-isoenzymes, *Encycl Med Biol*, Elsevier Paris, 2003.
30. **BOUTRON, AUDREY.** Créatine kinase (CK) - Service de biochimie 1 du Pr. A. LEGRAND – Hôpital BICETRE – AP Paris.
31. **al., Abbot B et.** Creatinine kinase. Kaplan A et al. *Clin Chem The C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto. Princeton* 1984: 1112-116.
32. **IFCC.** creatine kinase(CK) BioSYstems M1170f-06, 01/2015.
33. **Georges Janssens, directeur scientifique de l'ULB-institut de biologie clinique.** *livre répertoire d'analyses de biologie clinique ; 2009.*
34. **Alain Fiacre, Elisabeth Plouvier, Anne Vincenot.** *Examens de laboratoire 3eme édition ; collection guide poche dirigée par Jean François d'Ivernois. .*
35. **Belliere, C., Bascands, Schanstra, Faguer,.** *Mécanismes et prise en charge de latubulopathiellée à la rhabdomyolyse. Médecine Intensive Réanimation, November 2016. Volume 25(Issue6):p.557–569.*
36. **Shapiro, M.L.,A.Baldea,and F.A.Luchette,.** *Rhabdomyolysis in the intensive care unit. J Intensive Care Med,2012. 27(6): p. 335-42.*
37. **Knochel, J.P.** *Rhabdomyolysis and myoglobinuria. Annu Rev Med, 1982. 33: p. 435-43.*
38. **Zager, R.A. et al., Iron,.** *heme oxygenase, and glutathione: effects on myohemoglobinuric proximal tubular injury. Kidney Int, 1995. 48(5): p. 1624-34.*
39. **Biomnis, © 2012.** PRÉCIS DE BIOPATHOLOGIE ANALYSES MÉDICALES SPÉCIALISÉES /Myoglobine.
40. **médecine, Gyorgyi muzes Semmelweis university 2nd dep of.** myopathies; by the national Institute of neurological disorders and stroke; 2016.
41. **Becker, Duchene and.** *US national Library of medicin; genetic home reference; muscular destrophy 11-2016.*

42. <https://www.doctissimo.fr/sante/dictionnaire-medical/augmentation-des-taux-d-aldolase> Augmentation des taux d'aldolase Mis à jour le 19/11/2018.
43. ©2012 Biomnis. PRÉCIS DE BIOPATHOLOGIE ANALYSES MÉDICALES SPÉCIALISÉES / Aldolase.
44. 2012 Biomnis. – PRÉCIS DE BIOPATHOLOGIE ANALYSES MÉDICALES SPÉCIALISÉES / LDH.
45. Petersen J.R, Smith E, Okorodudu A.O, Valbuena G, Bissell M.G,. Utilization of LDH isoenzymes in the diagnosis of myocardial infarction, Clin Lab Manage Rev, 1997, 11:103-106.
46. M O Shanen Bergot, C André, F Leturg, J A Urtuzberea. Diagnostic des maladies neuromusculaires ; Savoir et comprendre repères ; Mai 2017. .
47. [https://www.doctissimo.fr/html/sante/analyses/ana\\_enzymes08.htm](https://www.doctissimo.fr/html/sante/analyses/ana_enzymes08.htm) Transaminases, Mis à jour le 19 septembre 2018.
48. Michel Arock, Jean Pierre Bali, Veronique Ducros, Josef Watine. Américain association for clinical chemistry; Février 2013. .
49. *Manuel de laboratoire, Guide pratique à l'usage des techniciens de laboratoire dans des contextes à ressources limitées, Groupe de travail de laboratoire de MSF, Document interne Edition 2018.*
50. Abderrezak Khelfia c, Mohammed Azzouzb, Rania Abtrouna. *Myopathies induites par les médicaments ; Revu science direct 3 Novembre 2016.*
51. Société, WISTAR Vandjiguiba Diaby t et. *Etudes biochimique, hématologique et histologique du sulfate de cadmium chez les rats. UNIVERSITE FELIX HOUPHOUET BOIGNY, 2017. Français.*
52. DRAME, M. MODI. *ETUDE EPIDEMIOCLINIQUE DES RHABDOMYOLYSES NON TRAUMATIQUES AU SERVICE DE NEUROLOGIE DU CHU POINT G, UNIVERSITE DES SCIENCES DESTECNIQUES ET DES TECHNOLOGIES DE BAMAKO 27 / 07 / 2020.*
53. Kienlen. *Rhabdomyolyse J. Congrès national d'anesthésie et de réanimation 2007.*
54. TAZAROURTE, K. Crush syndrome et rhabdomyolyse K. TAZAROURTE 1,2, L. FOU DI 1, H. FOU DI 1, A. GAUTHIER 1, A. DE LETTER 1, E. CÉSARÉO 1, B. VIGUÉ 2, Urgences 2011.
55. RHABDOMYOLYSE ET INSUFFISANCE RÉNALE AIGUË, Département Anesthésie-Réanimation Chirurgicale, CHU Bicêtre, 78, Rue du Général Leclerc, 94270.
56. Hyperckémie Stratégie diagnostique des Journées de Recherche Clinique organisées en mai 2007 par l'AFM.

57. **Mr. Youssoufou Souley Abdoul Salam.** Rhabdomyolyse après intervention prolongée en decubitus ventral, Mr. Youssoufou Souley Abdoul Salam, année 2012.
58. **Priscilla M. Clarkson, Ph.D.** LA RHABDOMYOLYSE D'EFFORT ET L'INSUFFISANCE RÉNALE AIGUË, Priscilla M. Clarkson, Ph.D., SSE n° 42, volume 4 (1993), numéro 42.
59. **Makic, Mary Beth Flynn.** Rhabdomyolysis: Recognizing Risks Mary Beth Flynn Makic, PhD, RN, CCNS, CCRN-K, FAAN, FNAP, FCNS 2019.
60. **Kristina Stahl et al.** A systematic review on the definition of rhabdomyolysis. received: 7 décembre 2018, revised: 3 January 2019, accepted: 3 January 2019.
61. **Saeed Safari et al.** The value of serum creatine kinase in predicting the risk of rhabdomyolysis-induced acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. Japanese Society of Nephrology 2016, Received: 25 September 2015/ Accepted: 19 November 2015.
62. Rhabdomyolysis: a review of the literature. 2009, 67:272-83.
63. **Lappalainen, Helena.** Elimination Kinetics of myoglobin and creatine kinase in rhabdomyolysis: implication for follow-up. 2002.
64. **J Pottecher et al.** GUIDELINES FOR THE ACUTE CARE OF SEVERE LIMB TRAUMA PATIENTS, RFE commune SFAR - SFMU en association avec : SOFCOT, SCVE et le SSA, Recommandations Formalisées d'Experts « Prise en charge des patients présentant un traumatisme sévère de membre(s) », service d'anesthésie-réanimation et de médecine péri-opératoire, hôpitaux universitaires de Strasbourg , 2020 ;33-34.
65. **C Ichai et al.** Recommandations formalisées d'experts « INSUFFISANCE RENALE AIGUË EN PÉRIOPÉRATOIRE ET EN RÉANIMATION » RFE commune SFAR-SRLF : Société Française d'Anesthésie et de Réanimation ; Société de Réanimation de Langue Française. En collaboration avec les Sociétés GFRUP, SFN : Groupe Francophone de Réanimation et Urgences Pédiatriques, Société Française de Néphrologie. 2015 ;14-16.
66. **M. Sever, R. Vanholder,** Recommandations for the Management of Crush Victims in Mass Disasters : is a joint initiative of the Renal Relief Task Force of the International Society of Nephrology European Renal Best Practice. 2013 Feb.

## **Résumé :**

**Introduction :** La RML est une pathologie caractérisée par des lésions musculaires aiguës. Malgré une étiologie très variable, le mécanisme de survenu reste le même. La pronostique de cette maladie dépend principalement sur un diagnostic précoce et une prise en charge bien adapté.

**Objectif :** Le but de cette revue de la littérature était de résumer l'état actuel des connaissances concernant le diagnostic et le suivi de la rhabdomyolyse.

**Méthode :** Nous avons effectué une revue de la littérature couvrant tous les articles de 10 dernières années dans trois bases de données électroniques : pubmed, BMC research notes et science direct. Les articles rédigés dans d'autres langues que l'anglais et le français ont été exclu, ainsi les études avec des tests sur les animaux. De plus, les articles sans accès aux textes intégraux ont été exclus. La recherche s'est déroulée en trois phases : sélection de titre, sélection des résumés et évaluation de l'article complet. Les articles les plus performantes qui répondre à notre objectif sont classés en trois parties.

**Résultats :** Après la sélection finale 9 articles sont inclus dans les résultats finals. Le CPK restent jusqu'à ce jour le marqueur utiliser par la majorité des auteures pour poser le diagnostic rhabdomyolyse et une valeur de 5 fois la normale est suffisante pour confirme la maladie. L'élévation des enzymes hépatique parallèlement avec le CPK semble aussi intéressante mais les résultats trouvés restent à confirmer. Le développent d'une insuffisance rénale aigue chez les patients atteints est une urgence thérapeutique mettant en jeu le pronostic fonctionnel et parfois même vital, le dosage de la myoglobine sérique demeure très important dans la détection et la prise en charge des lésions rénales.

**Conclusion :** La RML est une affection médicale potentiellement dangereuse nécessitant un diagnostic et une prise en charge rapides qui peut entraîner des complications importantes si elle n'est pas correctement identifiée et traitée. Sur la base des ressources disponibles a montré que l'utilisation des règles de prédiction pourrait être considérée comme des outils de dépistage précieux pour la détection des patients à risque d'IRA après un RML.

**Mots clés :** RML, CPK, IRA.

## **Abstract :**

**Introduction :** RML is a pathology characterized by acute muscle injury. Despite a very variable etiology, the mechanism of occurrence remains the same. The prognosis of this disease depends mainly on an early diagnosis and a well adapted management.

**Objective:** The aim of this literature review was to summarize the current state of knowledge regarding the diagnosis and follow-up of rhabdomyolysis

**Method:** We performed a literature review covering all articles from the last 10 years in three electronic databases: pubmed, BMC research notes, and science direct. Articles written in languages other than English and French were excluded, as were studies with animal testing. In addition, articles without access to full text were excluded. The search was conducted in three phases: title selection, abstract selection, and full-article evaluation. The best-performing articles that met our objective were classified into three parts.

**Results:** After the final selection 9 articles are included in the final results. The CK remains to date the marker used by the majority of authors to make the diagnosis of rhabdomyolysis and a value of 5 times the normal is sufficient to confirm the disease. The elevation of liver enzymes in parallel with the CK also seems interesting but the results found remain to be confirmed. The development of acute renal failure in affected patients is a therapeutic urgency putting at risk the functional prognosis and sometimes even vital, the determination of serum myoglobin remains very important in the detection and the management of renal lesions.

**Conclusion:** RML is a potentially dangerous medical condition requiring prompt diagnosis and management that can lead to significant complications if not properly identified and treated. Based on available resources showed that the use of prediction rules could be considered as valuable screening tools for the detection of patients at risk of AKI after RML.

**Key words :** RML, CK, AKI.

## المُلخَص:

### تمهيد:

انحلال الربيدات هي حالة تتميز بتلف حاد في العضلات. على الرغم من الأسباب المتغيرة للغاية, فإن آلية الحدوث تظل كما هي. يعتمد تشخيص هذا المرض بشكل أساسي على التشخيص المبكر و التحكم الجيد.

### الهدف:

الغرض من مراجعة هذه المقالات هو تلخيص الحالة الحالية للمعارف فيما يتعلق بتشخيص و مراقبة انحلال الربيدات.

### الطريقة:

أجرينا مراجعة كل المقالات التي تغطي العشر سنوات الماضية على مستوى ثلاث قواعد الكترونية:

PubMed, Science direct, BMC research-notes

تم استبعاد المقالات المكتوبة بلغات أخرى غير الانجليزية و الفرنسية, و كذلك الدراسات التي تتضمن التجارب على الحيوانات, بالإضافة إلى ذلك تم استبعاد المقالات التي ليس لها إمكانية الوصول إلى النصوص الكاملة. تم البحث على ثلاث مراحل:

اختيار العنوان, اختيار الملخص و مراجعة المقال كاملا, يتم تصنيف العناصر الافضل اداء و التي تحقق هدفنا إلى ثلاثة أجزاء.

### النتائج:

بعد الاختيار النهائي تتضمن النتائج 9 مقالات, لا يزال الكرياتين كيناز حتى يومنا هذا هو المعيار المستخدم من قبل غالبية المؤلفين لتشخيص انحلال الربيدات و قيمة 5 أضعاف المعدل الطبيعي كافية لتأكيد المرض. يبدو أن ارتفاع إنزيمات الكبد بالتوازي مع الكرياتين كيناز مهم أيضا. لكن النتائج التي تم العثور عليها لا تزال غير مؤكدة, يعد تطور الفشل الكلوي الحاد لدى المرضى المصابين حالة علاجية طارئة تتضمن التشخيص الوظيفي و أحيانا يهدد الحياة, يظل تحديد الميوجلوبين في الدم مهم جدا في الكشف عن تلف الكلى و التحكم فيه.

### خاتمة:

انحلال الربيدات هو حالة طبية خطيرة محتملة تتطلب تشخيصا و تحكما سريعين, يمكن أن تؤدي إلى مضاعفات كبيرة إذا لم يتم تحديدها و معالجتها بشكل صحيح. استنادا إلى الموارد المتاحة أظهرت أن استخدام قواعد التنبؤ يمكن اعتباره أدوات فحص قيمة للكشف عن المرضى المعرضين لخطر الإصابة بالفشل الكلوي الحاد بعد انحلال الربيدات.

### الكلمات المفتاحية:

انحلال الربيدات, الكرياتين كيناز, الفشل الكلوي الحاد.